



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tébessi –Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : de Biologie Appliquée



MEMOIRE DE MASTER
Domaine: Sciences de la nature et de la vie
Filière: Sciences biologiques
Option: Biochimie Appliquée

Thème:

**Etude du métabolisme glucidique
et lipidique chez la femme diabétique
de type 1 ménopausée**

Présenté par :

Melle FARTAS Chouikha

Melle EL-HAMZA Souria

Devant le jury :

Dr. TALEB Salima

MCA

Présidente

Dr. BENHAMLAOUI Khalida

MAA

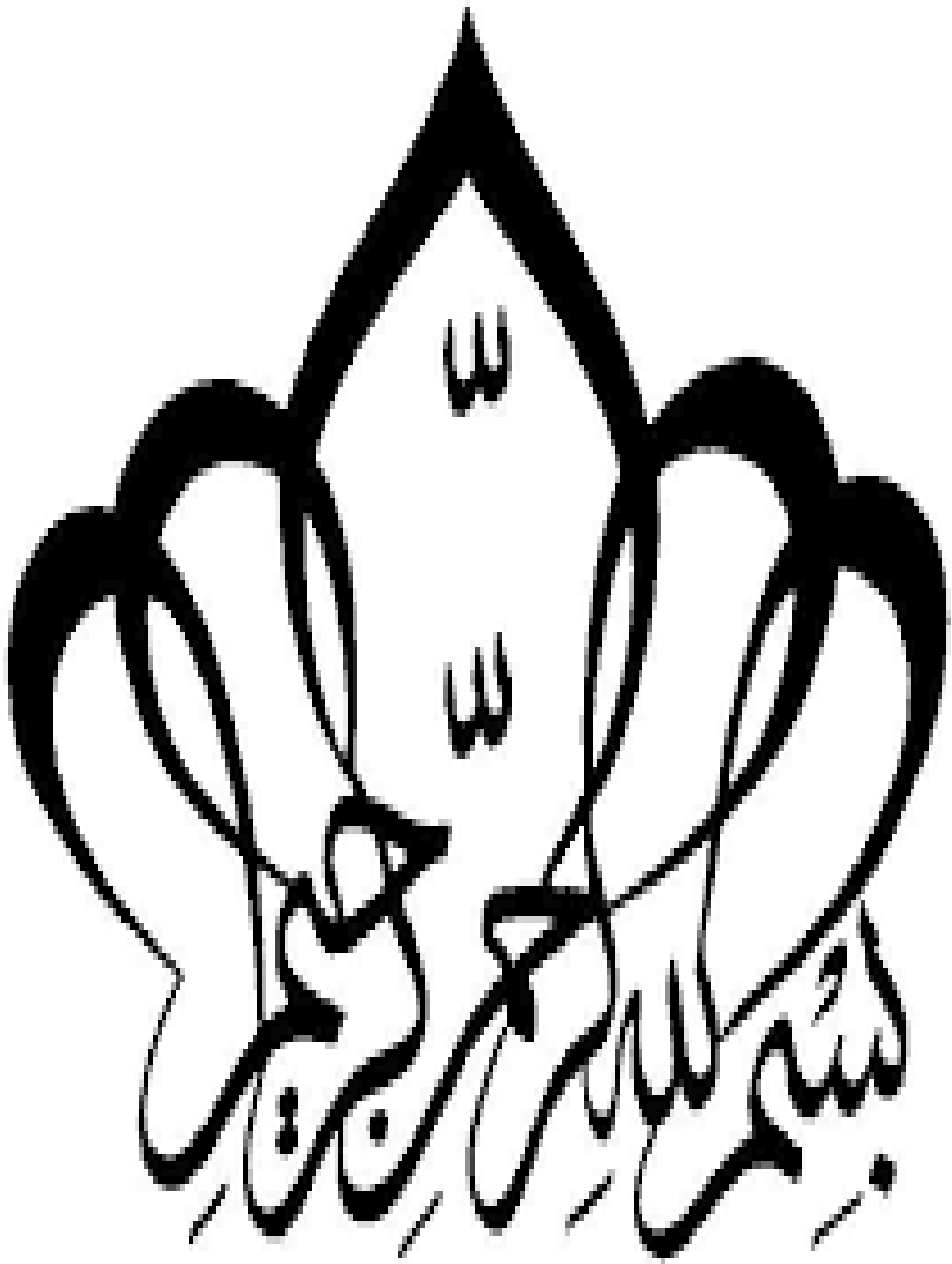
Examinatrice

M^{elle}. ZIANI Sawsene

MAA

Rapporteuse

Date de soutenance : 26-05-2018





République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tébessi –Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie Appliquée



MEMOIRE DE MASTER
Domaine: Sciences de la nature et de la vie
Filière: Sciences biologiques
Option: Biochimie Appliquée

Thème:

**Etude du métabolisme glucidique
et lipidique chez la femme diabétique
de type 1 ménopausée**

Présenté par :

Melle FARTAS Chouikha

Melle EL-HAMZA Souria

Devant le jury :

Dr. TALEB Salima

MCA

Présidente

Dr. BENHAMLAOUI Khalida

MAA

Examinatrice

M^{elle}. ZIANI Sawsene

MAA

Rapporteuse

Date de soutenance : 26-05-2018

Note : 16

Mention : Très bien

Résumé

Le diabète de type 1 est une maladie caractérisé par une carence absolue en insuline, due à la destruction des cellules β pancréatiques via le mécanisme d'auto-immunité par les lymphocytes T.

Le nombre de personnes diabétiques insulino-dépendant est en constante croissance notamment par l'augmentation de la population planétaire et de son vieillissement, l'urbanisation, ainsi que l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité.

La ménopause s'installe au moyen de l'âge de 50 ans, elle est définie par un arrêt complet des menstruations depuis plus de 12 mois.

La ménopause est accompagnée de profondes modifications hormonales, aboutissant à une diminution de concentration en estrogènes (estradiol et estrone) et en progestérone. Elle entraîne des troubles climatiques ; Bouffée de chaleur, sueurs nocturne, insomnie et sécheresse vaginal.

La présente étude a porté sur 200 femmes ménopausées (100 atteintes du diabète de type 1 comparées à 100 femmes témoins (saines).

Des paramètres glucidiques (La glycémie, HbA1c), lipidiques (Triglycérides, Cholestérol, HDL) et hématologiques (FNS) et aussi des paramètres de la fonction rénale (Créatinine, acétonurie, glycosurie) et quelques signes cliniques associés à la ménopause (bouffé de chaleur, nervosité, insomnie) ont été mesurés et discutés.

L'hyperglycémie, dyslipidémie, Hypertension artérielle et la ménopause précoce chez nos patientes sont des facteurs réels de risque pour le développement du diabète vers différentes complications aiguës ou chroniques.

Nos résultats représentent que ces paramètres sont supposés efficaces pour analyser et déterminer les dangers et les complications qui touchent une femme ménopausée et diabétique.

Mots clés: diabète de type 1, ménopause, métabolisme glucidique, métabolisme lipidique.

ملخص

مرض السكري من نوع 1 يتميز بالنقص المطلق للأنسولين و هو ناتج عن تدمير خلايا البنكرياس β عن طريق المناعة الذاتية للخلايا للمفاوية T.

عدد مرضى السكري المرتبط بالأنسولين في تزايد بشكل مستمر خصوصا عن طريق ارتفاع عدد سكان العالم ، الشيخوخة، التحضر، زيادة البدانة وأنماط الحياة المستقرة.

يعتبر سن الخمسين هو سن اليأس و قد تم تحديده عن طريق الإقلاع التام عن الطمث لأكثر من 12 شهراً. يرافق انقطاع الطمث تغييرات هرمونية عميقة، مما يؤدي إلى انخفاض في نسبة الاستروجين (استراديول وإسترون) والبروجسترون ويسبب كذلك اضطرابات كهبات الحرارة، التعرق الليلي، الأرق وجفاف المهبل. شملت الدراسة الحالية 200 امرأة بعد انقطاع الطمث (100 مصابة بداء السكري من النوع 1 مقارنة مع 100 سليمة)

عند إجراء الدراسة تم قياس ومناقشة مؤشرات سكرية (نسبة السكر في الدم ، الهيموغلوبين السكري) و مؤشرات ليبيدية (ثلاثي الغليسريد، الكولسترول و الليبيدات ذات الكثافة العالية) ومؤشرات دموية (الصيغة الرقمية الدموية) و مؤشرات الوظيفة الكلوية (الكرياتينين ،الغلوكوز و الأسيون في البول) وبعض الأعراض المصاحبة لانقطاع الطمث (هبات الحرارة، العصبية والأرق).

ارتفاع نسبة السكر في الدم، اضطرابات الدهون وارتفاع ضغط الدم الشرياني وانقطاع الطمث المبكر لدى المريضات هي عوامل الخطر الحقيقية لتطور مرض السكري إلى مضاعفاته المختلفة الحادة والمزمنة. نتائجا تشير إلى وجود معايير فعالة في تحليل وتحديد الأخطار والمضاعفات التي تؤثر على المرأة بعد سن اليأس والمصابة بداء السكري من نوع 1.

الكلمات المفتاحية: السكري من نوع واحد – سن اليأس – عملية أيض السكر – عملية أيض الدهون

Abstract

Type 1 diabetes is characterized by an absolute lack of insulin, due to the destruction of pancreatic β cells via the mechanism of autoimmunity by T lymphocytes.

The number of people with insulin-dependent diabetes is constantly growing, notably through the increase in the global population and its aging, urbanization, as well as the increase in obesity and a sedentary lifestyle.

Menopause instals at the age of 50, and is defined by complete menstruation cessation for more than 12 months.

Menopause is accompanied by profound hormonal changes, leading to a decrease in estrogen (estradiol and estrone) and progesterone concentrations.

It causes climatic disorders; Hot flashes, night sblings, insomnia and vaginal dryness. The present study involved 200 menopausal women (100 with type 1 diabetes compared to 100 healthy controls).

Glucidic parameters (Glucose, HbAc1), Lipidic parameters(Triglycerides, Cholesterol, HDL), Hematologic parameters (FNB) and parameters of renal function (Creatinine, Acetonuria, Glucosuria) and also some clinical signs associated with menopause (hot flushes, nervousness, insomnia) were measured and discussed.

Hyperglycemia, dyslipidemia, arterial hypertension and early menopause in our patients are real risk factors for the development of diabetes to different acute or chronic complications.

Our results indicate that these parameters are believed to be effective in analyzing and determining the dangers and complications that affect a postmenopausal and diabetic woman.

Key words : Type 1 diabetes, menopause, glucid metabolism, lipid metabolism.

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu « Tout puissant » qui vient tout don excellent et parfait pour faire ce modeste travail.

Nous remercions sincèrement **nos parents**

Merci tout simplement d'être... ma mère et mon père

Nous espérons que Dieu vous protégez et vous accordez santé, bonheur et longue vie afin que nous puissions vous combler à notre tour.

Nous remercions infiniment Madame **Ziani Sawsene**

Merci d'avoir accepté de devenir notre promotrice de ce mémoire avec une grande gentillesse, vous êtes su se rendre disponible pour nous conseiller tout au long de la rédaction, de la patience dont vous êtes fait preuve pour relire et corriger ce modeste travail.

Par ailleurs, Nous remercions également mesdames **Benhamlaoui Khalida** et **Taleb Salima** de faire partie de notre jury.

Nous remercions également **Hanen et Amer Salhi** et **Bourass Amina** (Bir Ater) et **El Hamza Salima** (Chéria) **Djaballah Djemaa** et **Boutiraa Zina** (Tebessa) pour leur gentillesse et leurs aides et leurs conseils.

Nous voudrions bien sûr remercier l'ensemble de l'équipe de laboratoire de Bakaria et Skanska et Bir Ater *pour leur accueil chaleureux et leurs conseils pendant notre période de stage.*

Chouikha

Sauria

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciements

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction	01
Chapitre 01 : Diabète	-
1. Historique	03
2. Définition	04
3. Critères diagnostiques	04
4. Classification des diabètes	04
4.1. Diabète type 1	04
4.1.1. Définition	04
4.1.2. Etiologie	05
4.1.3. Symptômes et caractéristiques cliniques	06
4.1.4. Traitement de DT1	06
4.1.4.1. Les insulines(Insulinothérapie)	06
4.1.4.1.1. Utilisation de l'insuline	07
4.1.4.1.2. Types d'insuline disponibles	08
4.1.4.1.3. Effets secondaires de l'insulinothérapie	08
4.1.4.2. Transplantation Pancréatique et la greffe d'ilots	09
4.1.4.3. Traitement non insulinique	09
4.1.4.4. Prévention de diabète type 1	09
4.2. Diabète type 2	10
4.2.1. Définition	10
4.2.2. Physiopathologie	10
4.2.3. Symptômes et complications	10

4.3. Diabète gestationnel	11
4.4. Autres types de diabète (MODY)	11
5. Complication de diabète	11
5.1. Complications aigue	11
5.2.1. Hypoglycémie	11
5.2.2. La cétose et l'acidocétose	12
5.2. Complications chronique	12
5.2.1. Les complications micro-angiopathie	12
5.2.1.1. Rétinopathie diabétique	12
5.2.1.2. Néphropathie diabétique	12
5.2.1.3. Neuropathie diabétique	13
5.2.1.4. Sensibilité aux infections	13
5.2.2. Les complications macro-angiopathie	13
5.2.2.1. Athérosclérose accélérée	13
5.2.2.2. Hypertension artérielle	13
5.2.2.3. Pied diabétique	14
6. Diabète et Insuline	14
6.1. Pancréas	14
6.1.1. Définition	14
6.1.2. Description du pancréas	14
6.1.3. Sécrétion pancréatique	15
6.1.3.1. Sécrétion exocrine	15
6.1.3.2. Sécrétion enzymatique	15
6.1.3.3. Sécrétion électrolytique	15
6.1.3.4. Sécrétion endocrine	16
6.2. Diabète et Insuline	16
6.2.1. Historique de l'insuline	16
6.2.2. Structure et biosynthèse de l'insuline	17
6.2.3. Sécrétion de l'insuline	19

6.2.4. Récepteur de l'insuline	19
6.2.5. Effet métabolique de l'insuline	20
Chapitre 02 : Les Lipides	-
1. Lipides	23
1.1. Définition	23
1.2. Rôle biologique	23
1.3. Classification des lipides	23
2. Acides gras	24
2.1. Définition	24
2.2. Rôle des AG	24
2.3. Origine et transport des AG	24
2.4. Synthèse de novo des AG	24
3. Triglycérides	26
3.1. Définition	26
3.2. Origine du glycérol	26
3.3. Biosynthèse des TG	27
4. Cholestérol	28
4.1. Définition	28
4.2. Apports et besoins	29
4.3. Synthèse endogène du cholestérol	29
4.4. Régulation de la biosynthèse de cholestérol	32
4.4.1. À court terme	32
4.4.2. À long terme	32
5. Lipoprotéines	33
5.1. Structure des lipoprotéines	33
5.2. Composition des lipoprotéines	33
5.2.1. Les lipides	33
5.2.2. Les apolipoprotéines	34
5.3. Classification des lipoprotéines	34

5.3.1. Selon la densité	34
5.3.2. Selon la migration électro-phorétique	34
5.4. Métabolisme des lipoprotéines	35
5.4.1. Métabolisme des chylomicrons	36
5.4.2. Métabolisme des VLDL	37
5.4.3. Métabolisme des LDL	38
5.4.4. Métabolisme des HDL	38
Chapitre 03 : Ménopause	-
1. Définition	40
2. Stades de ménopause	40
2.1. Péri ménopause	40
2.2. Ménopause	40
2.3. Post ménopause	40
3. La ménopause prématurée ou tardive	41
4. Cycle menstruel(Ovarien)	41
4.1. Généralités	41
4.2. Les ovaires	41
4.3. Les hormones ovariennes	42
4.3.1. Les œstrogènes	42
4.3.1.1. Définition	42
4.3.1.2. Action physiologique de l'œstrogène	43
4.3.2. Progestérone	44
4.3.2.1. Définition	44
4.3.2.2. Action physiologique de progestérone	44
4.4. Les hormones hypophysaires	45
5. Conséquences de la ménopause	46
5.1. À court terme	46
5.1.1. Les bouffées vaso-motrices ou bouffées de chaleur	46
5.1.2. Les sueurs nocturnes	47

5.1.3. Les troubles de sommeil et fatigue	47
5.1.4. Les troubles génito-urinaires	47
5.1.5. Les douleurs articulaires	47
5.1.6. Sécheresse de la peau	47
5.1.7. Le surpoids.....	47
5.2. À moyen terme	48
5.3. À long terme	48
5.3.1. L'ostéoporose post-ménopausique	48
5.3.2. Les maladies cardio-vasculaires	49
5.3.3. Altération des fonctions cognitives.....	49
6. Traitement de la ménopause	50
6.1. Traitement hormonal substitutif	50
6.1.1. Les objectifs du traitement	50
6.1.2. Les principaux effets bénéfiques	50
6.1.3. Les risques de THM	50
6.2. Mesures hygiéno diététique	51
Chapitre 04 : Matériels et Méthodes	-
1. Matériel biologique	53
1.1. Objectif	53
1.2. Population et lieu d'étude	53
1.2.1. Sujets d'étude	53
1.2.2. Sujets Témoins	53
1.2.3. Support des données	53
2. Méthodes	54
2.1. Prélèvement sanguin	54
2.2. Traitement des échantillons	54
3. Paramètres anthropométrique	56
3.1. Mesure de tension artérielle	56
3.2. Taille et Poids	56

3.3. IMC	56
4. Paramètres quantifiables	57
4.1. Paramètres glucidique	57
4.1.1. Dosage de glucose	57
4.1.2. HbAc1	58
4.2. Paramètres lipidiques	60
4.2.1. Dosage de triglycéride	60
4.2.2. Dosage de cholestérol	62
4.2.3. Dosage d' HDL cholestérol	64
4.3. Paramètres hématologiques	66
4.3.1. Formule Numérique Sanguine (FNS)	66
4.4. Paramètre de fonction rénal	66
4.4.1. Dosage de la créatinine	66
4.4.2. Détermination de glycosurie et d'acétonurie	68
5. Analyses statistiques	68
Chapitre 05 : Résultat	-
1. Informations générales	69
1.1. Age	69
1.2. Age de ménopause	69
1.3. Age de ménopause et âge de diabète	70
1.4. Les antécédents familiaux	70
1.5. Répartition des femmes diabétiques ménopausées selon les régions de Tebessa	71
2. Examen physique	72
2.1. Poids	72
2.2. Taille	72
2.3. IMC	73
2.4. Répartition des échantillons en fonction de différentes classes d'IMC	73
2.5. HTA	73
3. Etude Biologique	74

3.1. Paramètres glucidiques	74
3.1.1. Glycémie	74
3.1.2. HbA1c	74
3.2. Paramètres de la fonction rénale	75
3.2.1. Créatinine	75
3.2.2. Acétonuries	75
3.2.3. Glycosurie	76
3.2.4. Acétonurie et glycosurie	76
3.3. Paramètre lipidiques	77
3.3.1. Cholestérol	77
3.3.2. Triglycérides	78
3.3.3. HDL	78
3.3.4. Etude de la relation entre l'HbA1c et les différents paramètres biochimiques	78
3.3.5. Etude de la relation entre l'HbA1c et les variations dans les paramètres biochimiques (hypo, normale, hyper).....	81
3.3.5.1. Variation glycémique et HbA1c	81
3.3.5.2. Variation de la créatinine et HbA1	81
3.3.5.3. Variation de triglycéride et HbA1c	82
3.3.5.4. Variation de cholestérol et HbA1c	82
3.3.5.5. Variation d'HDL et HbA1c	83
4. Paramètre Hématologique	83
4.1. FNS	83
4.2. Etude de la relation entre FNS et la glycémie	84
4.3. Etude de la relation entre FNS et l'HbA1c.....	85
5. Dépistage des complications.....	86
5.1. Les complications du diabète et l'équilibre glycémique	87
6. Traitement	87

6.1. Régime alimentaire	87
6.2. Mode de suivie de diabète	88
6.3. Equilibre Glycémique	88
6.4. Traitement	89
7. Répartition des femmes diabétiques ménopausées en fonction des différentes lésions	89
7.1. Trouble de vision	89
7.2. Déshydratation de la peau	90
7.3. Autres lésions	90
8. Evaluation des signes cliniques	91
8.1. Bouffée de chaleur	91
8.2. Nervosité et Irritabilité	91
8.3. Insomnie	92
Discussion	93
Conclusion	
Références bibliographiques	
Annexes	

Tableau N°	Titre	Page
01	Les symptômes et les caractéristiques cliniques du DT1	6
02	Effet tissulaire de l'insuline.	22
03	Propriétés physico-chimiques et composition des principales lipoprotéines.	35
04	Les caractéristiques fonctionnelles des lipoprotéines circulantes.	39
05	Classe de l'IMC selon l'OMS.	56
06	Réactifs de dosage de glucose.	57
07	Mode opératoire de dosage de glycémie.	58
08	Réactifs de dosage de HbA1c.	59
09	Réactifs de dosage de Triglycéride	61
10	Mode opératoire de dosage de Triglycéride.	61
11	Réactifs de dosage de cholestérol.	63
12	Mode opératoire de dosage de Cholestérol.	63
13	Réactifs de dosage de Cholestérol HDL.	65
14	Mode opératoire de dosage de Cholestérol HDL.	65
15	Réactifs de dosage de Créatinine.	67
16	Mode opératoire de dosage de Créatinine.	67
17	Répartition des femmes ménopausées diabétiques et femmes ménopausées saines en fonction de leur âge.	69
18	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées (témoins) en fonction de l'âge de ménopause.	69
19	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction du poids.	72
20	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes témoins en fonction de la taille.	72
21	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes saines en fonction de l'IMC.	73

Listes du Tableau

22	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et témoins en fonction de TA.	74
23	Valeur moyenne de glycémie chez les femmes diabétiques ménopausées.	74
24	Valeur moyenne d'HbA1c chez les femmes diabétiques ménopausées.	75
25	La variation de la valeur normale de créatinémie chez les femmes diabétiques ménopausées et témoins.	75
26	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction du taux de cholestérolémie.	77
27	Variation de la concentration de triglycérides chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.	78
28	Variation de la concentration de HDL chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées	78
29	Variation de nombres de globules rouges, globules blancs, hémoglobine et plaquettes entre les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées	84
30	La relation entre les différentes complications du diabète et l'équilibre glycémique.	87
31	Distribution de l'équilibre glycémique des femmes diabétiques ménopausées en fonction de mode de suivie	89
32	Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de trouble de vision.	90
33	Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de déshydratation.	90
34	Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de bouffée de chaleur	91
35	Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de nervosité	91
36	Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de l'insomnie	92

Listes des figures

Figure N°	Titre	Page
01	Anatomie de Pancréas	15
02	Représentation schématique de la structure de l'insuline	18
03	Sécrétion de l'insuline par les cellules β du pancréas.	19
04	Structure moléculaire de récepteur de l'insuline	20
05	Formation de Malonyl-CoA	25
06	structure de Triglycéride	26
07	Formation de Triglycéride	27
08	structure 2 dimensions de la molécule de cholestérol	28
09	Schéma récapitulatif de synthèse de cholestérol	30
10	Formation du Mévalonate	30
11	Formation d'isoprène	31
12	Formation du squalène	31
13	Formation du cholestérol	32
14	Structure des lipoprotéines	33
15	Métabolisme des chylomicrons	37
16	Transformation plasmatique des VLDL en LDL	38
17	Structure de l'œstrogène	43
18	Biosynthèse de progestérone	44
19	la commande hypothalamo-hypophysaire sur le cycle hormonal féminin	46
20	Automate (Photo personnelle)	55
21	Spectrophotomètre (photo personnelle)	55
22	Hémogramme (Photo personnelle)	55
23	La relation entre l'âge de ménopause et l'âge de diabète chez les femmes diabétiques ménopausées	70

24	Répartition des femmes diabétiques ménopausées selon l'antécédent familial	70
25	Répartition des femmes diabétiques ménopausées selon les régions de Tébessa	71
26	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de leur IMC	73
27	Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de l'acétone	75
28	Distribution des femmes diabétiques ménopausées et Témoins en fonction de Glycosurie	76
29	La relation entre l'acétonurie et glycosurie chez les femmes diabétiques ménopausées	77
30	Droite d'ajustement de relation des taux d' HbAc1 et glycose.	79
31	Droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction de cholestérol	79
32	Droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction de triglycéride	80
33	Droite d'ajustement des taux d'HbAc1 en fonction d' HDL	80
34	La relation entre l'HbA1c et la variation des taux de glycémie	81
35	La relation entre l'HbA1c et la variation des taux de créatinine	81
36	La relation entre l'HbA1c et la variation des taux de triglycérides	82
37	La relation entre l'HbA1c et la variation des taux de cholestérol	82
38	La relation entre l'HbA1c et la variation des taux d'HDL	83
39	Droite d'ajustement de la relation entre les globules rouge et la glycémie	84
40	Droite d'ajustement de la relation entre l'Hémoglobine et la glycémie.	85
41	La relation entre le nombre des globules rouges et HbA1c	85
42	La relation entre le taux d'Hémoglobine et HbA1c	86
43	Répartition des complications chez les femmes diabétiques ménopausées	86
44	Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction du régime alimentaire	87

45	Répartition des femmes diabétiques ménopausées en fonction de mode de suivie	88
46	Répartition des femmes diabétiques ménopausées en fonction de l'équilibre glycémique	88
47	Répartition des femmes diabétiques ménopausées en fonction de type de traitement	89
48	Les lésions qui touchent les femmes diabétiques ménopausées	90

Listes des abréviations

AA : Acide aminé

AG : Acide gras

AGL: Acide Gras Libre

AGS : Acide Gras Synthase

ADP: Adénosine di- phosphate

ASAT: Acyl-Coenzyme A-Cholestérol Acyl- transférase

ATP: Adénosine Triphosphates

Ca: Calcium

CE : Cholesterol Esterifié

CETP : de l'anglais « Cholesterol Ester Transfert Protein »

Cl : Chlore

CM : Chylomicron

DT1 : Diabète type 1

DT2 : Diabète type 2

DNID : Diabète Non Insulino-Dépendant

DID : Diabète Insulino-Dépendant

FID : de l'anglais « Fideration International Diabetes »

FSH : de l'anglais « Hormone Folliculo-Stimulante »

G-6-P: Glucose 6 phosphate

GB : Globules blancs

Glut : Transporteur de glucose

Gn-Rh: de l'anglais « Gonadotropin-Realeasing hormone ».

GOD: Glucose Oxydase.

GPO: Glycérophosphate Déshydrogénase.

GR : Globules Rouges

HbAc1:Hémoglobine glycosylée Ac1.

HCO³ : Bicarbonate

HGB : Hemoglobine

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale

HMG CoA : Hydroxyméthyl-Glutaryl-CoA

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HTA : Hyper Tension Artériel

ICA : de l'anglais « Islet Cell Antibody »

IDL: de l'anglais « Intermedier Density Lipoprotein »

IMC: Indice de Masse Corporelle

K+: Potassium

KDa : Killo Dalton

LH : Hormone Lutéinisante

LDH : Heigh Density Lipoprotein

LDL : Low Density Lipoprotein

LRP : LDL - Related Protein

LDLR : LDL Receptor

LPL : Lipoprotéine Lipase

Mg : Magnésium

mmHg : Millimètre de Mercure

MODY : de l'anglais Maturity Onset Diabetes of the Young

NAD: Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

OMS : Organisation Mondial de la Santé

ORL: Ortho-Rhino-Laryngite.

PAD: Pression artérielle Diastolique

PAS: Pression artérielle Systolique

PLT : Plaquettes

Ph: Potentiel hydrogène

PP : Polypeptide Pancréatique

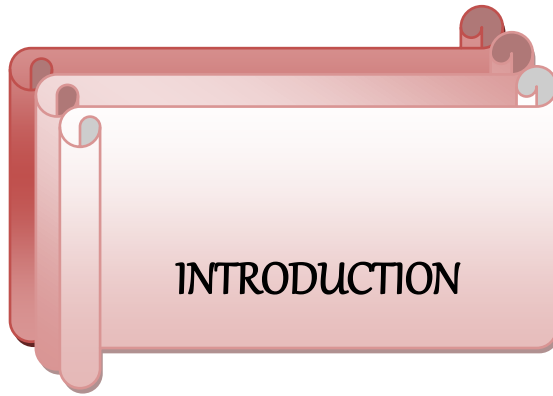
REL : Réticulum Endoplasmique Lisse

REG : Réticulum Endoplasmique Granuleux

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

VLDL: de l'anglais « Very low density liporotein »

WHI: de l'anglais « Women's Health initiative ».



Introduction

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques (Désordre du métabolisme lipidique, glucidique et protéique) caractérisées par une hyperglycémie chronique résultante d'un défaut de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de cette hormone qui entraîne une hausse du taux de glucose. [76]

Il est un problème de santé majeur présent partout dans le monde. À l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation; notamment par l'augmentation de la population planétaire et de son vieillissement, l'urbanisation, ainsi que l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité. [74]-[88]

En 2015, la Fédération Internationale du Diabète a estimé, à l'échelle mondiale 415 millions d'individus vivaient avec le diabète, et qu'en 2040 ce nombre passera à 642 millions. [78]

Le diabète insulino-dépendant ou DT1 apparaît habituellement durant l'enfance ou l'adolescence, le plus souvent avant l'âge de 20 ans, mais il peut survenir à tout âge. Il compte pour environ 10 à 15 % des cas de diabète; on ne trouve des antécédents familiaux que 10% des cas. [18]-[42]-[76]-[6]

Dans le DT 1, les cellules qui sécrètent l'insuline sont détruites jusqu'à 90% de leur quantité normale (causes auto-immunes ou idiopathiques), il est lié à un déficit en insuline. Une insulino-résistance peut être présentée chez certaines patientes DT1 en cas d'obésité abdominale, antécédents familiaux de DT2. [76]-[28]

Les personnes atteintes de DT 1 connaissent un changement accéléré. Chez les femmes diabétiques de type 1, la survenue de la transition ménopausique commence prématurément, les femmes atteintes de diabète de type 1 risquent d'être confrontées à un appauvrissement précoce du pool folliculaire ovarien, ce qui entraînerait une ménopause à un âge plus précoce que chez les femmes non diabétiques. [134]-[45]

Bien que la ménopause soit une étape de la vie qui touche toutes les femmes, cette période ne sera pas vécue de la même manière par chacune, survenant inéluctablement aux alentours de la cinquantaine. [112]-[132]

La ménopause n'est pas une pathologie, mais un état physiologique, qui marque la fin de la fertilité, elle est définie par un arrêt complet des menstruations depuis plus de 12 mois et caractérisée par des changements hormonaux importants. [82]-[93]

Le diabète est un mal de siècle, il est un important problème de santé dans le monde, c'est pourquoi nous sommes intéressés d'étudier le diabète de type 1 et surtout chez les femmes, particulièrement ménopausées.

Pour cela nous allons faire une enquête transversale auprès de 200 femmes 100 femmes diabétique de type 1 ménopausées et 100 femmes ménopausées saines (témoins).

Cette étude a pour but:

- Evaluation des fréquences de diabète de type 1 chez les femmes ménopausées.
- Etablir la relation entre le diabète de type 1 et les différents paramètres biochimiques, hématologiques et anthropométriques à fin de connaître son influence sur l'apparition d'autres pathologies chez les femmes diabétiques ménopausées.

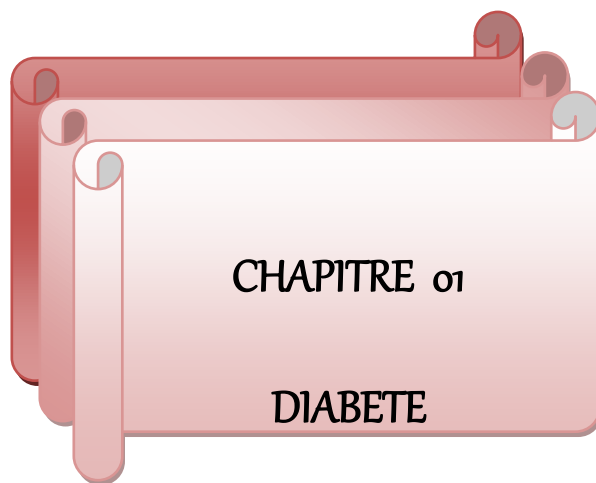
Notre objectif est d'identifier les facteurs de risque et les complications du diabète de type 1 par :

- L'analyse de quelques paramètres biochimiques (glycémie, l'hémoglobine glyquée, Cholestérol total, triglycéride, créatinine, HDL), hématologiques (FNS) et les paramètres anthropométriques tel que l'hypertension artérielle, ainsi que la chimie des urines.
- Détermination des signes cliniques qui accompagnent la ménopause et les différentes complications qui touchent les femmes diabétiques ménopausées.

Pour cela, nous sommes intéressés à une étude au cours de laquelle, nous avons consulté une population des malades (femmes diabétiques ménopausées), les malades sont pris en charge à l'hôpital de Bekkaria à Tébessa et maison diabétique à Tébessa, à Bir Ater et à Chéria. Ces diabétiques ont été sélectionnés dans cette étude sur la base d'un questionnaire.

La présente étude est organisée en cinq chapitres :

- Le premier chapitre contenant une présentation générale du diabète de type 1.
- Un deuxième chapitre qui porte des identifications sur les lipides et leur métabolisme.
- Un troisième chapitre parle particulièrement sur la ménopause.
- Un quatrième chapitre montre le matériel utilisé et les différentes méthodes de dosage des paramètres.
- Un dernier chapitre représente une conclusion qui récapitule les connaissances acquises lors de ce travail.



CHAPITRE 01

DIABETE

Chapitre 01 : diabète

1. Historique

Le diabète est une maladie reconnue par la concentration excessive du glucose dans les humeurs. Ce syndrome est décrit depuis la plus haute antiquité en (1550 av. J-C). [70]

Le terme diabète sucré = passage au travers, fut initialement employé par Démétrios d'Apnée (275 av. J – C) puis repris en latin par AÉretus de Cappadoce, qui fait une description plus précise de la maladie. [70]

Au XVIIe Siècle, l'Anglais Thomas Willis (1621- 1675) remet en évidence la saveur sucré (miel) des urines (d'où le nom de diabète mellitus) et Dobson (Londres- 1775) le sucre dans les urines du diabétique. [70]

Chevreul (Paris – 1815) caractérise le sucre comme étant du glucose. Claude Bernard (Paris- 1848) démontre la fonction glycogénique du foie laquelle permet à cet organe de libérer du glucose dans le sang. Minkowski et Mehring (Strasbourg- 1872) démontre le rôle du pancréas dans l'apparition du diabète sucré tandis que Lancereaux (Paris- 1879) distingue le diabète sucré gras du diabète sucré maigre. [70]

Hédon (Paris – 1893) montre que des fragments de pancréas contrôlent le diabète sucré du chien pancréatectomisé et Raphael Lépine (Paris – 1895) énonce le concept qu'une sécrétion interne du pancréas contrôle la concentration sanguine du glucose. [70]

Enfin, Grant Banting et Charles Best (Toronto, 1921) isolent l'insuline et Mc Leod (Toronto – 1922) annonce officiellement la découverte de l'insuline. La même année, Leonard Thompson est le premier diabétique qui, à 14 ans, reçoit l'injection d'un extrait pancréatique contenant l'insuline : sa glycosurie baisse spectaculairement de 100 g/l à 7.5 g/l et sa survie est exceptionnellement allongée par ce traitement répété. [70]

Le prix Nobel sera attribué en 1923 à Mc Leod et Banting pour cette découverte. Ils y associent moralement Best et Collip les véritables découvreurs. [70]

2. Définition

Le diabète sucré regroupe un ensemble de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie pathologique. Il est lié à une carence relative ou absolue en insuline endogène ou à un défaut d'action de l'insuline ou aux deux conjugués. [42]

Ainsi, chez le sujet sain, la glycémie varie au cours du nycthémère entre des limites étroites (le plus souvent, elle sera entre 0.7 et 1g/l à jeun et restera inférieure à 1.4g/l en période postprandiale), alors que, chez le sujet diabétique, ces valeurs dites "normales" sont dépassées. [42]

Les causes du diabète sont nombreuses, et les diabètes de type 1 et 2 comptent pour la très grande majorité des cas. [44]

3. Critères diagnostique

Le diagnostic de certitude du diabète sucré repose sur la glycémie à jeun par la méthode glucose oxydase dans le plasma du sang veineux. Deux dosages successifs permettent de poser le diagnostic de diabète sucré :

La glycémie est supérieure ou égale à 1.26g/l, ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2g/l. [137]

Une glycémie à la deuxième heure de l'Hyperglycémie provoquée par voie orale supérieure ou égale à 2g/l, chez un sujet au repos ayant ingéré 75g de glucose dilué dans d'eau. [137]

Il faut noter que la concordance entre l'hyperglycémie à jeun diabétique et la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO, supérieure ou égale à 2g/l est satisfaisante sur le plan épidémiologique. [137]

4. Classification de diabète

4.1. Diabète type 1

4.1.1. Définition

Le diabète de type 1 ou Diabète Insulino-Dépendant est défini par une destruction irréversible des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Son étiologie est soit auto-immune (plus de 95% des cas) soit idiopathique. Cette maladie est une forme de diabète sucré qui apparaît le plus souvent de manière brutale chez l'enfant ou chez le jeune adulte, mais peut survenir à tous âges. [70]-[10]-[130]

4.1.2. Etiologie

Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète). Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchant et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps. [10]

Il est important de connaître le risque de survenue d'un DID dans la fratrie d'un enfant diabétique ou lorsque l'un des deux parents est diabétique. Le risque pour une mère DID d'avoir un enfant diabétique est environ 2% alors que le risque est de 4 à 5% pour un père DID. [10] De plus, des facteurs environnementaux sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire, qu'il s'agisse de facteurs nutritionnels, toxiques ou viraux. [10]

La destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper CD4 et des lymphocytes T cytotoxiques CD8. [10]

Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques, ces auto-AC n'ont pas en eux-mêmes de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique. [10]

➤ Ces anticorps sont essentiellement au nombre de 4 :

1. Les AC anti-îlots. [10]
2. Les AC anti-glutamate acide décarboxylase : Ils sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée au niveau pancréatique. Leur présence traduit l'existence d'un processus auto-immun dirigé contre les cellules β du pancréas. [10]
3. Les auto-AC anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant. [10]
4. L'AC anti-IA2 ; c'est un AC dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules β . [10]

4.1.3. Symptômes et caractéristiques cliniques

Tableau 01 : Représente les symptômes et les caractéristiques cliniques du DT1. [2]

Caractéristiques cliniques et biologiques	Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
Début bruyant avant 35 ans	/	/
Hyperglycémie sévère	Polyurie	Crampes
Cétonurie	Polydipsie	Constipation
Ph < 7.35	Polyphagie	Vision floue
Taux plasmatique de peptide C	Perte de poids	Candidose
Faibles ou nuls	Fatigue	Infection
ICA	Acidocétose	Cutanées
Auto AC anti –insuline	/	/
AC anti GAD	/	/
AC anti IA2	/	/
AC anti transporteurs de Zinc	/	/

4.1.4. Traitement de DT 1

4.1.4.1. Les insulines (Insulinothérapie)

En raison de la destruction auto-immune des cellules β du pancréas et de l'absence de production d'insuline qui en résulte, l'insulinothérapie intensive est recommandée pour le traitement du DT1. L'objectif de l'insulinothérapie intensive est d'optimiser le contrôle de la glycémie tout en réduisant le risque d'hypoglycémie, et tenter d'atteindre une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieur ou égale à 7 %. [3]

Il existe des insulines pré-mélangé : elles associent une insuline prandiale ultra-rapide à une insuline basale à une action intermédiaire en proportion fixe qui permet de réduire le nombre d'injection quotidienne. Dans DT1, on associe systématiquement une insuline d'action intermédiaire ou longue à une insuline rapide ou ultra-rapide. [19]

Une injection d'insuline ultra-rapide peut être ajoutée au moment de la collation de l'après-médis. L'insuline ultra-rapide peut être remplacée par insuline rapide. [19]

L'insuline peut être administrée à l'aide d'un stylo, d'une seringue ou d'une pompe et le médecin doit déterminer :

- Le nombre d'injection d'insulines nécessaire chaque jour. [19]
- L'horaire de l'injection de l'insuline. [19]
- La dose de l'insuline. [19]

4.1.4.1.1. Utilisation de l'insuline

➤ Conservation

Les emballages d'insuline non ouverts peuvent être conservés dans un endroit frais (à savoir entre 2 et 8 °C) pendant trois ans au moins. Pour toutes les insulines, la règle veut qu'elles ne puissent être soumises au gel. Une fois insérée dans un stylo, une cartouche peut encore être utilisée pendant quatre semaines. Il est préférable de ne pas mettre chaque fois au frigo une ampoule d'insuline entamée, afin d'éviter les écarts de température. [74]

➤ Administration

L'insuline est administrée par voie sous-cutanée dans le bras, la jambe, la fesse ou le ventre. La vitesse de résorption est déterminée entre autres par l'irrigation sanguine dans la partie du corps où l'injection se fait et est la plus élevée dans le ventre. Elle est plus faible dans la fesse et encore plus faible dans le bras ou dans la jambe. [74]

Souvent, le flacon ou la cartouche contient un mélange d'insulines en suspension, la composition de cette suspension doit être homogène au moment du prélèvement d'une quantité d'insuline. L'homogénéisation de l'insuline s'obtient en retournant au moins dix fois le flacon ou le stylo. [74]

Lors de l'injection, après avoir totalement vidé le contenu de la seringue, il faut attendre 5 à 10 secondes avant de retirer l'aiguille, pour être sûr que toutes les unités aient été injectées. [74]

➤ Changement de site d'injection

Lors de l'administration de l'insuline, il est important de toujours choisir un nouveau site d'injection. C'est surtout avec les médicaments à durée d'action longue, que l'injection trop fréquente au même endroit peut provoquer une lipodystrophie. Une zone de peau où est survenu ce problème doit être évitée pendant quelques mois comme site d'injection. [74]

➤ Longueur et changement de l'aiguille

La longueur d'aiguille voulue peut être déterminée en saisissant entre le pouce et l'index dans la zone d'injection un pli cutané lâche pour évaluer l'épaisseur; la longueur adaptée correspond environ à la moitié de cette épaisseur. [74]

Le changement d'aiguille en cas d'utilisation de stylos à insuline a des avis divergent. Officiellement, il est conseillé de prendre une nouvelle aiguille à chaque injection. Mais en cas d'injections multiples chaque jour, on peut considérer que l'utilisation d'une aiguille par jour est acceptable. [74]

➤ **Désinfection de la peau**

La désinfection de la peau n'est pas nécessaire, la peau doit cependant être propre. [74]

4.1.4.1.2. Type d'insulines disponibles

La plupart des insulines aujourd'hui disponibles sont produites par génie génétique (insertion du gène de la pro insuline humaine dans une bactérie ou une levure), ou par modification chimique de l'insuline de porc. [10]

Il existe quatre types d'insuline qui diffèrent par leur durée d'action après injection sous cutanée :

- **L'insuline d'action rapide** (ordinaire) : il présente un délai d'action de 30 minutes et une durée d'action efficace 4 à 6 heures. C'est la seule insuline utilisable par voie intraveineuse, intramusculaire, par injection sous cutanée, ou intra péritonéale à l'aide de la pompe. [10]
- **Une insuline d'action intermédiaire** : avec un délai d'action 90 minutes et une durée d'action efficace de 12 heures. [10]
- **L'insuline d'action biphasique** : Il est un mélange en proportions variables d'insuline rapide et d'action intermédiaire. [10]
- **Insuline à longue durée d'action ou insuline lente** : avec un délai d'action 2 à 3 heures et une durée d'action de 24 heures. [10]

Enfin, le but du traitement est de combiner les administrations d'insuline à durée d'action différente (insuline d'action rapide, intermédiaire, lente) pour obtenir des concentrations plasmatiques proches de l'insulinémie physiologique sans toutefois multiplier le nombre d'injections. [10]

4.1.4.1.3. Effets secondaires de l'insulinothérapie

Les effets secondaires sont les suivants :

- Hypoglycémies. [130]
- Prise de poids : l'optimisation du contrôle glycémique a tendance à faire prendre du poids (augmentation de la masse maigre, suppression de la glycosurie, resucrage des hypoglycémies). [130]
- Allergie rarissime. [130]
- Lipotrophies d'origine immunologique. [130]

- Lipohypertrophies (piqûres au même endroit). [130]

4.1.4.2. Transplantation pancréatique et greffe d'îlots

La transplantation pancréatique reste actuellement un traitement d'exception elle est envisageable chez les jeunes diabétiques de type 1 qui doivent subir une transplantation rénale, la greffe de pancréas étant alors réalisée dans le même temps. En outre il est désormais possible de réaliser des greffes d'îlot de langerhans par injection dans le lit portale. [42]

4.1.4.3. Traitement non insulinique

L'alimentation du diabétique de type 1 doit être quantitativement et qualitativement identique à celle des sujets non diabétiques de même âge, de même sexe et ayant une même activité physique avec une répartition équilibrée des principaux nutriments en l'occurrence : glucides 55 %, lipides 30 % et protides 15 %. [108]

Exercice physique à recommander et à prendre en compte pour les doses d'insuline ; risque d'hypoglycémie. [130]

Bien que les effets bénéfiques de la pratique régulière d'exercice physique sur le contrôle métabolique soient encore incertains dans le DT 1. [88]

En effet, la pratique régulière d'exercice améliore la condition cardiovasculaire, la sensibilité à l'insuline, le profil lipidique et réduit la tension artérielle. [88]

4.1.4.4. Prévention de diabète type 1

Actuellement, il est impossible de prévenir ce type de diabète, mais Il est important que les personnes atteintes de diabète de type 1 acquièrent autant de connaissances que possible sur le diabète et sa prise en charge (soins des pieds, soins des yeux et soins de la peau).[60]- [61] Vous pouvez réduire votre risque de complications par les moyens suivants :

- Conserver votre glycémie dans les cibles fixées (éviter les symptômes d'hypo ou d'hyperglycémie). [19]-[2]
- Éviter de fumer. [19]
- Maintenir votre taux de cholestérol et d'autres lipides sanguins dans les cibles fixées et aussi la tension artérielle dans les cibles fixées. [19]
- Consulter régulièrement votre médecin, votre équipe de soins de santé, votre dentiste et votre spécialiste de la vue. [19]
- Empêcher ou de retarder le développement de complications à long terme. [2]

4.2. Diabète type 2

4.2.1. Définition

Le diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2 est caractérisé par une résistance à l'insuline et d'une carence relative de la sécrétion de l'insuline. [6] - [9] Il survient le plus souvent chez l'adulte de plus de 40 ans. En 2011, la tranche d'âge la plus touchée par le diabète, est représentée par les 40- 59 ans qui totalisent 179 millions de personnes. [110]- [9]

Le DT2 représente la forme la plus répandue de diabète (85 à 90 %), sa fréquence croît dans les pays développés mais aussi dans les pays en voie de développement. Il constitue un problème majeur de santé publique. [6]-[119]

Le DT 2 n'est pas insulino-dépendant mais il deviendra au fil des années insulino-requérant par épuisement progressif de l'insulino-sécrétion. En raison du caractère progressif de l'évolution de la maladie, son installation est insidieuse. [42]

4.2.2. Physiopathologie

Le DT 2 est caractérisé par une élévation franche de la glycémie associée à un déficit relatif en insuline. Au début de la maladie, la sécrétion d'insuline par les cellules β est conservée avec une résistance à l'action de l'insuline. Aussi, la diminution d'entrée du glucose dans la cellule musculaire, et son défaut stockage jouent-ils un rôle important dans la genèse de l'hyperglycémie. [137]

4.2.3. Symptômes et complications

La symptomatologie est modérée voire absente chez nombre de patients, le syndrome polyuro-polydyspique sans amaigrissement étant l'apanage des formes les plus hyperglycémiques. Lors de poussées hyperglycémiques, les symptômes évocateurs sont présents :

- Prurit vulvaire, balanite et flou visuel. [119]
- Douleurs dans les membres inférieurs surtout au repos ou au coucher. [119]
- Infections cutanées ou muqueuses, bactériennes ou mycosiques, infections urinaires à répétition ou néphropathie. [119]
- Nombre de patients sont aujourd'hui découverts sur un dépistage systématique, dans un contexte d'obésité, de hauts risques cardio-vasculaires, ou de complications de micro-angiopathie (insuffisance rénale, rétinopathie, neuropathie) ou macro-angiopathie (infarctus du myocarde surtout). [119]

Dans le cas du DT2, il existe 4 complications métaboliques :

- La céto-acidose diabétique. [101]
- Le coma hyperosmolaire du diabète. [101]
- L'hyperglycémie. [101]
- L'acidose lactique. [101]

4.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel pour l'OMS est défini par une intolérance au glucose conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutante ou diagnostiquée pour la première fois au cours de la grossesse, atteignant selon les pays, les ethnies, l'âge, l'indice de la masse corporelle. [46]

Jusqu'à la moitié du deuxième trimestre de grossesse, les glycémies à jeun et postprandiales sont plus basses que celle de la femme non enceinte, puis un état d'insulinorésistance se développe progressivement, cause potentielle de diabète gestationnel, lequel sera patent chez les femmes dont la fonction pancréatique endocrine est altérée. [46]

4.4. Autre type de diabète (MODY)

De nombreuses autres formes de diabète existent notamment, les MODY sont des diabètes liés à des déficits génétiques touchant l'insulino-sécrétion. [137]

5. Complication de diabète

5.1. Complications aiguës

5.1.1. Hypoglycémie

L'hypoglycémie apparaît suite à un excès relatif d'insuline dans le sang et débouche sur des valeurs glycémiques exceptionnellement basses. L'hypoglycémie se définit comme étant un événement dans le cadre duquel les symptômes typiques d'une hypoglycémie sont associés à une concentration de glucose plasmatique inférieur ou égale à 70 mg/dl. [74]

D'une part, les symptômes sont de nature adrénérgique, qui se manifestent entre autres par des sueurs, des tremblements et des palpitations. D'autre part, elles sont de nature neuroglycopenique, qui se traduisent par des troubles de la concentration, des troubles comportementaux, une humeur instable et en fin de compte, un coma. [74]

La plupart des patients DT2 présentant une résistance à l'insuline, le risque d'hypoglycémie est chez eux moins grave que chez les DT 1. C'est pourquoi, chez les DT2, on peut généralement viser une régulation de la glycémie plus précise que chez les DT 1. [74]

5.1.2. La cétose et l'acidocétose

La cétose et l'acidocétose sont liées à une carence absolue ou relative en insuline. Alors, dans 90% des cas, elles surviennent chez les DT 1. Par défaut d'insuline, se met en place une lipolyse avec β oxydation des AG, d'où une production des corps cétoniques par le foie. Ainsi, l'acidocétose s'installe sur plusieurs heures voire quelques jours. L'acidose est compensée par le pouvoir tampon dans un premier temps. [42]

Chez les DT1, dans 20 à 40% des cas, des troubles surviennent encore méconnus (déshydratation globale, troubles de la conscience allant au coma profond, troubles digestifs, une hypothermie et des troubles de la vue). [42]

L'acidocétose peut être prise en charge en ambulatoire par administration d'insuline rapide avec un apport glucidique et une hydratation suffisant si elle est détectée précocement. Sinon, elle impose une hospitalisation au cours de la quelle le traitement sera centré sur la correction de la déshydratation et de l'hyperglycémie et sur la compensation de l'hypokaliémie. [42]

5.2. Complications Chronique

5.2.1. Complication micro-angiopathie

5.2.1.1. Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une micro-angiopathie survenant par atteinte des vaisseaux capillaires rétiens. L'hyperglycémie chronique est effectivement à l'origine d'une fragilisation et d'une dilatation capillaire. S'en suit une hyperperméabilité vasculaire. Ainsi, la rétinopathie simple se traduit par des micro-anévrysmes, qui s'accompagnent le plus souvent d'hémorragie punctiformes. [42]

La rétinopathie diabétique constitue la première cause de cécité chez les personnes de moins de 60 ans dans les pays industrialisés. Elle est silencieuse pendant de nombreuses années. La baisse de l'acuité visuelle et les douleurs qui y sont associées n'apparaissent qu'au stade où les complications de la rétinopathie se développent. [42]

5.2.1.2. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une micro-angiopathie atteignant les reins des patients diabétiques. Elle est définie par une macro-albuminurie qui peut être accompagnée d'une altération de la fonction rénale avec réduction du débit de filtration glomérulaire et augmentation de la créatinémie. [42]

Cependant, au stade où apparaissent ces manifestations, les lésions seraient installées depuis 5 à 10 ans. En l'absence de traitement, cette atteinte évolue avec une aggravation rapide de l'insuffisance rénale jusqu'à la mort rénale. [42]

5.2.1.3. Neuropathie diabétique

La neuropathie est le nom générique donné aux affections qui touchent les nerfs et qui peuvent être passablement douloureuses, quelle qu'en soit la cause. Les troubles du système nerveux se développent dans les dix premières années du diabète chez 40% à 50% des personnes diabétiques de type 1 ou 2. Cela en raison d'une mauvaise circulation sanguine (donc d'un apport en oxygène insuffisant pour les nerfs) et du taux élevé de glucose, qui altère la structure des nerfs. [10]

Le plus souvent, le sujet ressent des picotements, des pertes de sensibilité et des douleurs qui se manifestent d'abord au bout des orteils ou des doigts, puis remontent progressivement le long des membres atteints. La neuropathie peut aussi toucher les nerfs qui contrôlent la digestion, la pression sanguine, le rythme cardiaque et les organes sexuels. [10]

5.2.1.4. Sensibilité aux infections

L'élévation de la glycémie et la fatigue parfois engendrée par la maladie, rendent les diabétiques plus à risque d'infections épisodiques parfois difficiles à guérir, notamment des infections de la peau, des gencives, des voies respiratoires, du vagin ou de la vessie. En outre, les troubles de la circulation sanguine peuvent avoir pour effet de ralentir le processus de cicatrisation après une blessure, ce qui peut causer des infections récalcitrantes dans les plaies. [10]

5.2.2. Les complications macro-angiopathie

5.2.2.1. Athérosclérose accélérée

L'athérosclérose accélérée se trouve dans les deux formes du diabète sucré (début précoce), affectant également les deux sexes. Elle est favorisée des aspects:

- Association fréquente du diabète sucré à l'HTA et à la dyslipidémie (syndrome métabolique). [133]
- Augmentation des mécanismes athérogènes (l'athérogénicité des particules de LDL-

C). [133]

5.2.2.2. Hypertension artérielle

- L'HTA apparaît après l'installation de la néphropathie (HTA secondaire) chez les diabétiques de type 1. [133]
- L'HTA apparaît en avance de l'installation de la néphropathie (HTA primaire). [133]

5.2.2.3. Pied diabétique

La neuropathie et l'artériopathie participent à l'apparition des lésions podologiques, seules ou en combinaison. L'éventail des lésions va du mal perforant plantaire (neuropathie pure) à l'ischémie aiguë d'orteil ou de membre (artériopathie pure). [131]

L'infection peut survenir sur l'un ou l'autre de ces processus, et constitue un facteur aggravant. Au cours de sa vie, un diabétique sur dix subira au moins une amputation d'orteil. [131]

6. Diabète et Insuline

6.1. Pancréas

6.1.1. Définition

Le pancréas est un organe abdominal profond, situé en arrière de l'estomac, devant et au dessus des reins. Il est une glande à la fois exocrine et endocrine par ses canaux excréteurs et sa vascularisation. [89]-[83]-[100]

La partie exocrine du pancréas secrète dans le duodénum des enzymes impliqués dans la dégradation des lipides, des glucides et des protides, la partie endocrine du pancréas a un rôle majeur dans le métabolisme glucidique et lipidique, il est constituée par les îlots pancréatiques qui secrètent notamment l'insuline et le glucagon et sont majoritairement situés dans la queue du pancréas. [100]

6.1.2. Description du pancréas

Le pancréas, chez l'Homme mesure environ 15cm de long pour une masse allant de 70 à 100g. [89]

Il est composé de 3 parties

- La tête qui représente la partie la plus volumineuse de cet organe et qui s'insère dans le cadre du duodénum. [83]
- Le corps. [83]
- La queue qui se termine au contact de la rate (figure 1). [83]

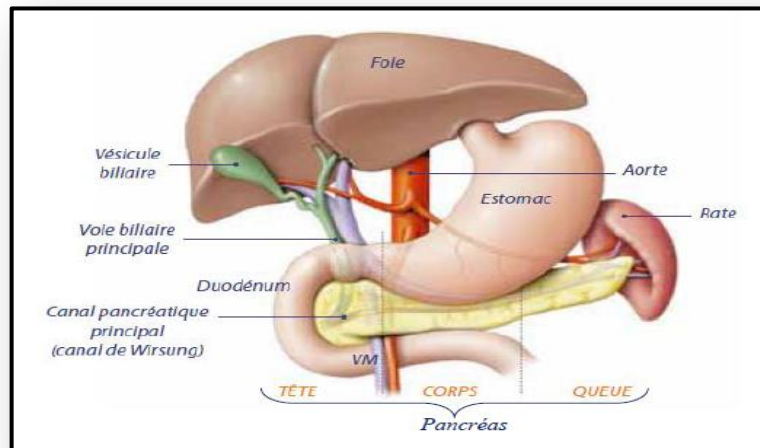


Figure 01 : Anatomie de Pancréas [83]

6.1.3. Sécrétion pancréatique

6.1.3.1. Sécrétion exocrine

La composante exocrine représente entre 95 et 99% de la masse du pancréas adulte. [37] Le suc pancréatique est un liquide incolore, résultant de deux mécanismes sécrétoires distincts : les sécrétions électrolytiques et enzymatiques. [100]

Le débit sécrétoire varie en fonction des repas, pour un volume quotidien d'environ 1,5 litre. Le Ph du suc pancréatique est situé entre 8,2 et 8,4, notamment du fait de la sécrétion bicarbonatée. Ce Ph est optimal pour l'action des enzymes dans la lumière intestinale. [100]

6.1.3.2. Sécrétion enzymatique

Les enzymes pancréatiques permettent de dégrader tous les types de nutriments avec quatre grandes familles :

1. Les protéases (trypsine, chymotrypsine, élastase, kallicréine, carboxypeptidase). [89]
2. Les enzymes glycolytiques (amylase, maltase). [89]
3. Les enzymes lipolytiques (triglycérides lipase, carboxyl ester hydrolase, phospholipase A2). [89]
4. Les nucléases (DNase, RNase). [89]

6.1.3.3. Sécrétion électrolytique

La solution hydro-électrolytique produite principalement par les cellules canalaire. Cette solution est composée d'eau (98%) et d'une concentration importante d'ions Na^+ , K^+ , Cl^- et HCO_3^- et Ca^{2+} , qui joue également un rôle dans l'activation des enzymes pancréatiques. [89]

La sécrétion hydro-électrolytique est alcaline, elle a pour rôle de neutraliser l'acidité gastrique. [89]

6.1.3.4. Sécrétion endocrine

La sécrétion endocrine du pancréas est assurée par les cellules des îlots de Langerhans, qui ne représentent pas plus de 1 à 3% de la masse totale du pancréas. Elles sont 4 types ; les cellules alpha, Beta, Delta et PP, qui produisent chacune une hormone spécifique. [19]-[29]- [10]

Le glucagon est produit par les cellules α et l'insuline par les cellules β de chaque îlot, les cellules δ sécrètent la somatostatine qui a un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline et de glucagon et les cellules PP produisent le polypeptide pancréatique. [10] L'insuline et le glucagon sont les deux hormones clés de l'homéostasie glucidique :

Le glucagon est libéré dans le sang en réponse à une diminution de la glycémie, il s'agit d'une hormone hyperglycémiant, qui agit en stimulant la production hépatique de glucose. [100]

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiant de l'organisme, elle augmente l'utilisation périphérique du glucose et inhibe la production hépatique de glucose en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogénèse. [100]

6.2. Insuline

6.2.1. Historique

Un médecin chercheur suisse J-C. Brunner, étudiant l'action du pancréas sur la digestion, note en 1679 que le chien pancréatectomisé est assoiffé, boit immodérément et est affamé. Mais il n'attribue pas ces signes à un diabète. [49]

En 1855, Claude Bernard quant à lui montre que la glycémie reste pratiquement constante, quelle que soit l'alimentation ; il décrit le rôle du foie qui met le glucose en réserve sous forme de glycogène (amidon animal) et peut le retransformer en glucose ; et présume que la glycosurie n'est qu'un symptôme et pas la maladie elle-même : il fait du diabète « un trouble général de la nutrition. [49]

En avril 1889 à Strasbourg, sollicité par Von Mering qui étudie la digestion des graisses, Minkowski effectue une pancréatectomie totale et découvre, semble-t-il accidentellement, que le chien est devenu diabétique. [49]

Le pancréas agit donc sur l'assimilation des sucres. Hédon dès 1893, ne conservant chez le chien qu'un fragment du pancréas, « le processus uncinatus » avec son pédicule vasculaire, apporte la preuve, en clampant et déclampant celui-ci, qu'il s'agit d'une sécrétion interne (le terme d'hormone ne sera créé par E.H. Starling qu'en 1905). [49]

Paul Langerhans, médecin allemand anatomopathologiste qui, en 1869, décrit deux types de cellules mais n'en connaît pas la fonction. Laguesse, qui connaît la thèse inaugurale soutenue en 1869 par Langerhans décrivant, noyées parmi le tissu glandulaire pancréatique, des cellules polygonales groupées en petits amas, en montre la nature épithéliale, les désigne « provisoirement sous le nom d'îlots de Langerhans » et y localise la sécrétion interne du pancréas. Il ne restait plus qu'à découvrir la nature de la substance sécrétée; mais Jean de Meyer, à Bruxelles, jugea qu'on pouvait déjà lui donner un nom; il l'appela l'insuline. C'était en 1909. [49]

Nicolas Paulesco un professeur roumain, montre que, chez un chien rendu diabétique par pancréatectomie, l'injection intra veineuse d'un extrait pancréatique (qu'il appelle Pancréïne) provoque une diminution de l'hyperglycémie et parfois même une hypoglycémie. Il décrit la durée d'action de cet extrait. En raison des effets secondaires (Forte irritation locale par voie sous cutanée), Paulesco ne fait pas d'essai chez l'homme. [49]

En 1921, l'insuline fut découverte enfin. Frederick Grant Banting, jeune chirurgien canadien de 29 ans, supposa que le pancréas pouvait en plus de sa fonction exocrine (de sécrétion d'enzymes agissant sur la digestion), avoir une fonction endocrine (production d'une hormone par les îlots de Langerhans capable de réguler la glycémie). [49]

Mac Leod, professeur de physiologie à Toronto lui procure un petit laboratoire et des animaux d'expérience, ainsi que l'aide de Best, canadien de 22 ans, diplômé de physiologie et de biochimie et étudiant en médecine. Ils testent les extraits pancréatiques obtenus (qu'ils nomment « Soletine ») sur des chiens rendus diabétiques par pancréatectomie. Au cours de l'automne, grâce à l'aide du biochimiste Collip, ils obtiennent des extraits aux effets hypoglycémisants. Ils testent les extraits pancréatiques obtenus sur des chiens rendus diabétiques par pancréatectomie. [49]

Le 11 janvier 1922, le premier patient diabétique (Léonard Thompson) est traité par une préparation obtenue par extraction alcoolique du pancréas de bœuf. Pendant l'été 1922, la fabrication de l'insuline se fait sur une plus grande échelle. Elle sera largement disponible dès 1923. [49]

6.2.2. Structure et biosynthèse de l'insuline

L'insuline est un poly peptide d'un poids moléculaire de 6 KDa. C'est un hétérodimère constitué de 2 chaînes polypeptidiques, la chaîne A avec 21 AA et d'une chaîne B avec 30 AA reliées entre elles par des ponts disulfures. Le gène de l'insuline humaine est situé sur le brin court du chromosome 11. [39]

L'insuline est synthétisée dans les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Elle est synthétisée sous forme de précurseur de 11.5 KDa ; La pré-proinsuline. [111]

La pré-proinsuline présentant un peptide signal de 24 AA dans sa partie N-terminale et un peptide C au centre de la séquence. La séquence signal sera clivée lors de la translocation du peptide dans le réticulum endoplasmique, et les ponts disulfures seront mis en place, ce qui donnera alors la proinsuline. [125]

La proinsuline (86 AA) est transportée dans l'appareil de Golgi, il est constitué d'une seule chaîne polypeptidique comprenant 3 ponts disulfures. [111]

L'insuline mature résultera ensuite du clivage enzymatique du peptide C, ce qui formera les chaînes A et B (Figure 2). [125]

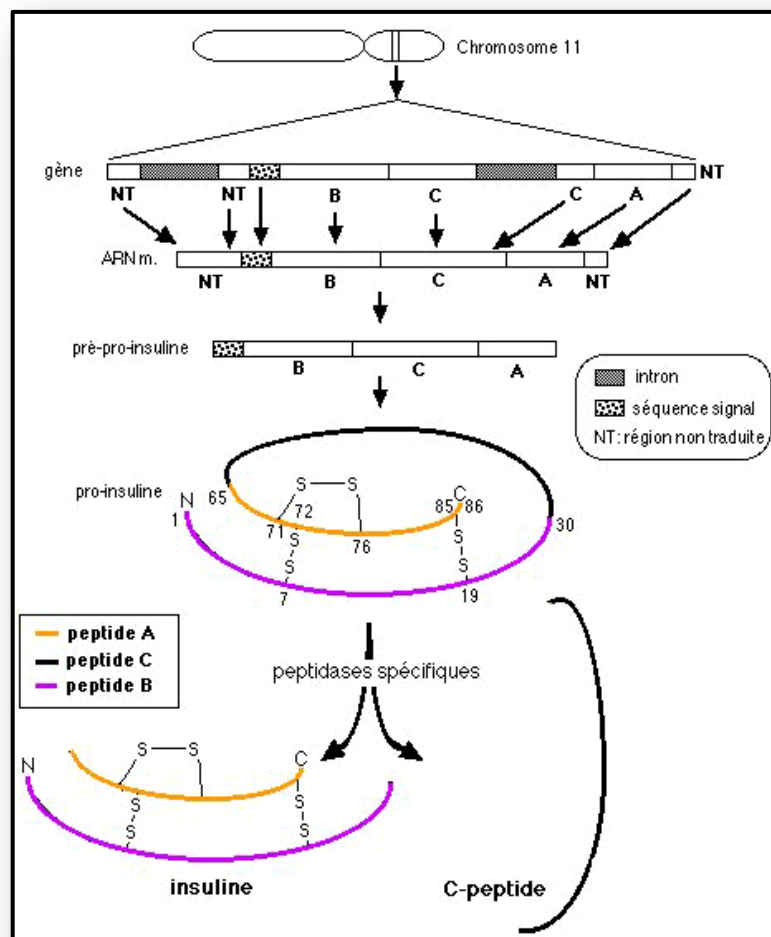


Figure 02 : Représentation schématique de la structure de l'insuline. [39]

6.2.3. Sécrétion de l'insuline

La sécrétion de l'insuline dans le compartiment vasculaire s'effectue par l'exocytose sous l'effet de stimuli divers :

- L'hyperglycémie. [111]
- L'augmentation de la concentration d'acides aminés libres dans le sang. [111]
- Certaines hormones gastro-intestinales comme la sécrétine. [111]

L'entrée de glucose dans la cellule β pancréatique via le transporteur non saturable GLUT 2 chez le rongeur et le transporteur non saturable GLUT 1 chez l'humain. Il entraîne une augmentation du taux d'ATP intracellulaire par la transformation des molécules de glucoses en G-6-P puis oxydées par la voie de la glycolyse, ceci provoque la fermeture des canaux K^+ ATP-dépendants, la conséquence est donc l'accumulation d'ions K^+ dans la cellule, ce qui entraîne l'ouverture de canaux calciques et l'entrée massive d'ions Ca^{2+} dans la cellule. Cette entrée de calcium est à l'origine de l'exocytose des vésicules contenant l'insuline (Figure 3). [125]

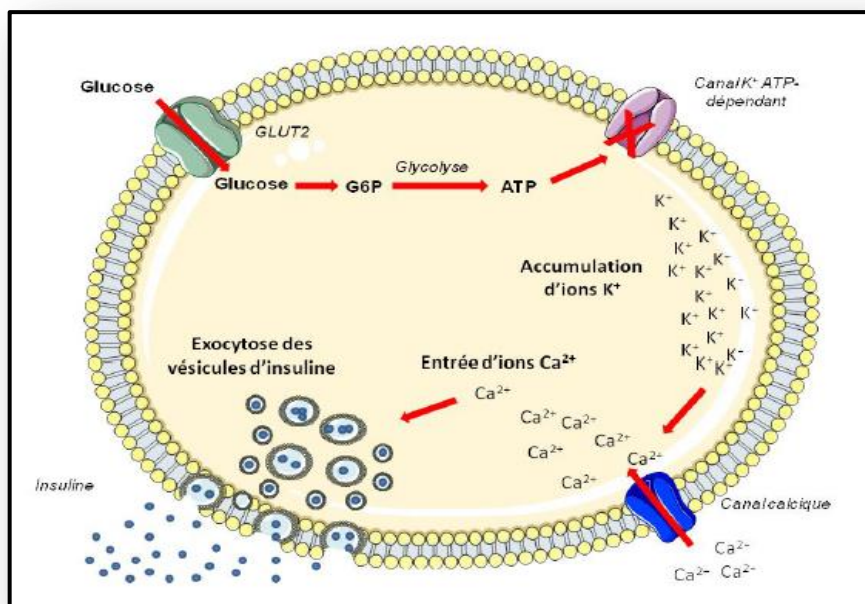


Figure 03: Sécrétion de l'insuline par les cellules β du pancréas. [125]

6.2.4. Récepteur de l'insuline

Le récepteur de l'insuline est un hétéro tétramère composé de 2 sous unités α extracellulaires, et de 2 sous unités β . Les sous unités α fixent l'insuline du coté externe et du

coté cellulaire, elle est attachée à la membrane plasmique et à la sous unité β , qui sont liées entre elles par des ponts disulfures (Figure 4). [111]- [39]

L'insuline active son récepteur en se liant aux sous-unités α permettant une activation de l'activité tyrosine kinase d'une des 2 sous unités β . L'activation se déroule en 2 temps : D'abord une autophosphorylation puis, une phosphorylation de substrats protéiques exogène après leur recrutement dans le cytoplasme. [111]



Figure 04 : Structure moléculaire de récepteur de l'insuline. [50]

6.2.5. Effet métabolique de l'insuline

L'insuline est une hormone qui favorise le stockage. Elle agit sur le métabolisme des glucides, lipides et protides. Cet effet est visible au niveau de trois types de cellules cibles : les hépatocytes, les adipocytes et les muscles squelettiques. [111]

L'action métabolique générale de l'insuline est la favorisation de l'entrée de certains substrats dans les cellules où agissant sur le métabolisme cellulaire de ces substrats. [111]

❖ Effets sur le foie

Le foie est le siège principale de la néoglucogenèse et exclusif de la céto-genèse, le glucose y pénètre par simple diffusion. [121]

L'insuline stimule la synthèse de glucokinase, qui est une hexokinase spécifique du foie, par son utilisation via la glycolyse ou par accroissement de son effet hypoglycémiant où favorise la formation de G6P et sa transformation en glycogène. Elle stimule aussi la lipogenèse hépatique

et inhibe l'effet cétogène du glucagon. Elle possède une action à la fois anabolique et anti-catabolique sur les protéides. [121]

❖ Effet sur le tissu adipeux

Le tissu adipeux est le principal réservoir d'énergie de l'organisme et la source des AGL. Chez l'homme, il représente 15 Kg de tissu. L'insuline stimule le stockage de TG par la lipogénèse. L'insuline est la seule hormone anti-lipolytique de l'organisme, elle diminue la glycogénolyse et la protéolyse. Elle favorise l'utilisation périphérique des corps cétoniques et s'oppose à l'effet cétogénique du glucagon. [121]

❖ Effet sur le muscle squelettique

Le muscle squelettique est le principal site d'utilisation de glucose en réponse à l'action de l'insuline. Le glucose est alors plus rapidement pris en charge par l'hexokinase 2 qui génère le G6P qui entre dans la synthèse du glycogène et la voie de la glycolyse. [39] L'insuline inhibe la protéolyse et la lipolyse musculaire et favorise le transport actif de certains AA à travers la membrane cellulaire. [121]

Enfin l'insuline favorise l'anabolisme protéique dans les cellules cibles. Cet effet est particulièrement important dans les muscles squelettiques. [111]

❖ Effets périphériques (adipocytes et muscles)

L'insuline stimule le transport du glucose par l'intermédiaire des transporteurs du glucose. Parmi les différentes formes de transporteurs aujourd'hui identifiés (Glut 1 à 6) :

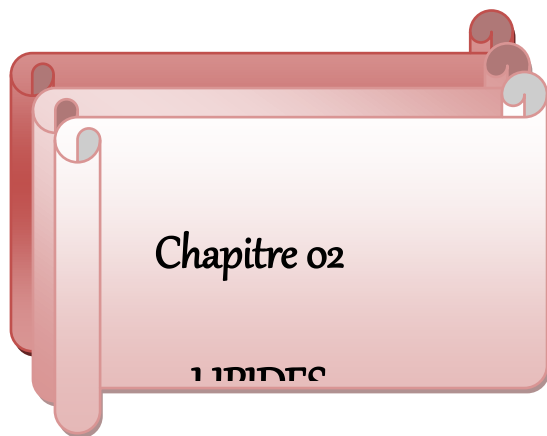
Glut 1 : Ubiquitaires sont régulés par la concentration du glucose assurant un apport énergétique en glucose aux tissus dont la fourniture en glucose est vitale. [121]

Glut 2 : Présents dans le foie et les cellules pancréatiques, sont eux même régulés par la glycémie et non par l'insuline. Dans les 3 voies métaboliques (glycolyse, voie des pentoses phosphates et glycogénogénèse) qui sont stimulés par l'insuline, le glucose est transformé en G-6-P. La lipogénèse est accrue, la cholestérolémie augmente. L'insuline exerce un double effet anabolique et anti catabolique sur les protéines. [121]

Les effets métaboliques de l'insuline sont résumés dans le tableau 2 suivant :

Tableau 02: Effet tissulaire de l'insuline. [111]

Métabolisme	Foie	Tissu adipeux	Muscle squelettique
Glucides	Glycogénogenèse Glycolyse	/	Glycogénogenèse
Lipides	Lipogenèse	Lipogenèse Antilipolytique	/
Protéines	Anabolisme protéique	/	Anabolisme protéique



Chapitre 02 : Lipides

1. Lipides

1.1. Définition

Les lipides forment une famille de composés hétérogènes caractérisés, en général, par leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organiques (l'acétone, l'éther de pétrole, benzène, chloroforme, éthanol chaud...). [47]-[97]

Les lipides ont des structures et des fonctions très diverses ; chez les êtres vivants, certains sont abondants, d'autres sont présents en faible quantité. Parmi les différentes fonctions qu'ils occupent au sein des cellules, on peut noter leur rôle énergétique. Ils sont caractérisés par la présence dans la molécule d'au moins un acide gras ou chaîne grasse. [120]-[36]-[135]

1.2. Rôle biologique

Les lipides naturels jouent de nombreux rôles dans le monde vivant :

- Ils représentent environ 20 % du poids du corps. [135]
- Ils ont un rôle de précurseurs : stéroïdes, vitamines, prostaglandines. [135]
- Ils peuvent être des pigments absorbants la lumière, points d'ancrage hydrophobe, agents émulsionnants. [97]
- Ils sont les constituants essentiels des membranes biologiques, par leur imperméabilité ils permettent de limiter les différents compartiments des cellules. [135]- [16]

1.3. Classification des lipides

Les lipides sont classés en fonction de leur nature chimique et du rôle qu'ils tiennent dans la structure et le fonctionnement des organismes :

❖ Les lipides de réserve

Les huiles et les graisses sont des triacylglycérols, ils représentent une importante réserve d'énergie sous forme concentrée chez la plupart des êtres vivants ; de plus, lorsqu'ils sont localisés sous la peau, ils apportent une protection efficace contre le froid. [120]

❖ Les lipides de structure

Les phospholipides et les sphingolipides forment les lipides de structure. Ils s'associent pour former une double couche lipidique ; cette dernière constitue, avec le cholestérol, les membranes biologiques qui délimitent les cellules ou les organites intracellulaires tels que le noyau, les mitochondries, les chloroplastes, le réticulum endoplasmique, les peroxysomes ou les lysosomes ; pour cette raison, les phospholipides et les sphingolipides sont appelés habituellement lipides membranaires. [120]

2. Acides gras

2.1. Définition

Les acides gras sont les constituants élémentaires des lipides, ils sont des acides faibles. les AG les plus répandus sont des chaînes hydrocarbonées non ramifiées, ils sont présents dans toutes les molécules de lipides. [87]-[65]-[120]- [94]

La grande majorité des AG naturels présentent les caractères communs suivants :

- Monocarboxylique. [77]
- Chaîne linéaire avec un nombre pair d'atomes de carbone ; de longueur variable, de 12 à 24 carbones, se terminant par un groupe carboxyle. [77]-[120]
- Saturés ou en partie insaturés avec un nombre de double liaisons maximal de 6. [77]

Les atomes de carbone sont numérotés à partir du carboxyle et le carbone du méthyle est appelé omega ; la position d'une double liaison est indiquée par le symbole Δ suivi d'un nombre en exposant qui donne le numéro du premier carbone impliqué. [135]-[120]

Les AG à nombre impair de carbones sont très rares, mais ils existent. [120]

2.2. Rôle des acides gras

Les AG ont un rôle essentiel dans des processus structuraux importants tels que :

- La biosynthèse des glycolipides et phospholipides qui constituent les membranes cellulaire, ou l'adressage de nombreuses protéines vers les membranes aux quelles ils se fixent par covalence. [120]
- Ils participent à la biosynthèse d'hormones et de messagers intracellulaires. [120]
- Ils interviennent dans la production d'énergie sous forme d'ATP. [120]

2.3. Origine et transport des acides gras

Chez les animaux, les AG qui résultent des aliments par les lipases pancréatiques, ils sont transportés par la lymphe puis par le sang, des cellules intestinales vers les tissus ; Ils sont donc sous forme d'ester de glycérol, ou TG, eux même inclus dans des lipoprotéines dénommées chylomicrons au contact avec des lipoprotéines lipases membranaire, ces derniers ayant leur TG hydrolysés et les AGL. [120]

2.4. Synthèse de novo des acides gras

La biosynthèse des AG et des lipides répond à deux impératifs dans la cellule :

- Fourniture des AG nécessaires à la synthèse des lipides de structure. [35]

- Mise en réserve de l'énergie. Lorsque les aliments sont trop riches et excèdent les besoins de l'organisme, les lipides sont stockés dans les tissus adipeux. [35]

La synthèse de novo des AG ou lipogenèse a lieu dans le cytosol des cellules des différents tissus (le foie, le cerveau le tissu adipeux, et la glande mammaire au cours de la lactation). [52]

Les AG sont formés à partir de l'acétyl-CoA qui provient de :

- L'oxydation du pyruvate produit lors de la dégradation du glucose. [52]
- La dégradation des AA. [52]
- L'oxydation de l'alcool. [52]

La synthèse de novo des AG se déroule en 2 étapes distinctes :

La première étape est la carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA (Figure 5), cette réaction est catalysée dans le cytoplasme de la cellule par une enzyme clef de la synthèse des AG : l'acétyl-CoA carboxylase avec consommation d'une liaison phosphate riche en énergie (Le coenzyme est la biotine). [35]

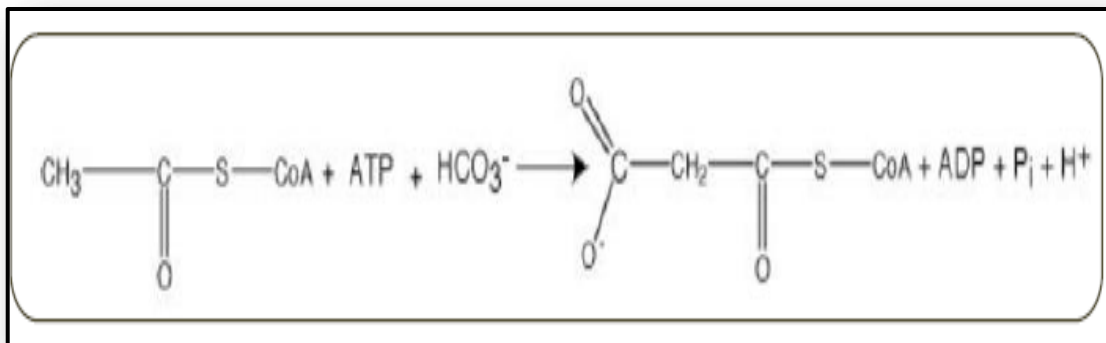


Figure 05 : Formation de Malonyl-CoA. [79]

Par la suite, la 2^{ème} étape où L'acétyl-CoA et le malonyl-CoA sont les substrats de l'acide gras synthase, enzyme multifonctionnelle organisée en dimères chez les animaux. Cette enzyme catalyse une série de six réactions qui se répètent jusqu'à l'obtention du palmitate, une chaîne à 16 atomes de carbone. [36]

La chaîne des AG en croissance sur le complexe de l'AGS est allongée, par 2 carbones grâce à l'addition d'un malonyl CoA, qui est en suite décarboxylé. [38]

L'acide palmitique produite est alors libéré dans le cytoplasme, où il est activé en palmitoyl-coenzyme A, qui est alors le précurseur d'autres AG à longue chaîne dont la synthèse se poursuit, soit :

- Estérification dans les TG. [11]
- Dans la mitochondrie par ajout d'acétyl-CoA (par un processus inverse de la β -oxydation). [22]
- Dans le réticulum endoplasmique lisse, par ajout de malonyl-CoA. [22]

Le REL est également le siège de désaturations conduisant à la production d'AG insaturés. Le linoléate (18 :2, $\Delta^{9,12}$) et le linoléate (18 : 3, $\Delta^{9,12,15}$) sont des AG essentiels qui doivent être présents dans l'alimentation. [22]-[38]

Pour les AG à chaîne plus longue l'élongation se poursuit dans la mitochondrie et les microsomes, ce qui suppose le transport du radical palmit(o)yle dans la mitochondrie à travers la membrane interne par la navette acyl-carnitine. [35]

3. Triglycérides

3.1. Définition

Les acylglycérols sont les lipides réservoir d'énergie les plus simples, ils sont composés d'un alcool à trois carbones. Le glycérol, dont les 3 fonctions alcools, portées par les atomes de carbones C1, C2, C3 peuvent être estérifiées par des AG : R1, R2, R3. Selon le nombre d'AG liés au glycérol, on distingue les mono, di et triacylglycérols (figure 6). [94]

Les TG représentent la majorité des lipides de l'alimentation, ils sont d'origine animale ou végétale. Ils peuvent être saturés, monoinsaturés ou polyinsaturés. Ces termes désignent la saturation en hydrogène des AG. [41]-[22]

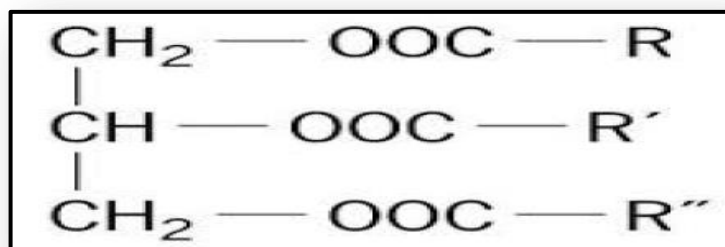


Figure 06 : structure de Triglycéride. [22]

3.2. Origine du glycérol

Le L-glycérol, ou glycérine, est un composé chimique de formule : HOH₂C-CHOH-CH₂OH provient de la réduction de la 3-phosphodihydroxyacétone, formée au cours de la glycolyse ou par la glycéronéogenèse. [22]-[35]-[91]

Le glycérol-3-phosphate est obtenu par phosphorylation du glycérol par le glycérol kinase. [91]

3.3. Biosynthèse des triglycérides

Les TG sont intensément fabriqués dans le réticulum endoplasmique du foie et des cellules adipeuses (adipocytes) et intestinales. La synthèse des TG nécessite la présence de glycérol, qui va être transformé en glycérol-3P. Chez les végétaux supérieurs et les animaux, les lipides ont deux précurseurs ; le L-glycérol et l'acétyl-CoA. [35]

La synthèse comporte trois étapes :

❖ Formation de l'acide phosphatidique

Le glycérol 3-p réagit avec 2 Acyl gras CoA pour former de l'acide phosphatidique, sous l'action de l'enzyme glycérol phosphate acyl transférase. [38]-[120]

❖ Formation de diacylglycérol ou diglycéride

La réaction est catalysée par une hydrolase appelée phosphatidate phosphatase. [35]

La formation de diglycérides est le résultat du départ du groupement phosphate de l'acide phosphatidique. [35]

❖ Formation de TG

Le diglycéride membranaire enfin, est estérifié une troisième fois par une diglycéride acyl transférase qui synthétise la liaison ester entre le Carbone fonction alcool primaire libre et un acide gras habituellement saturé (Figure 7). [17]

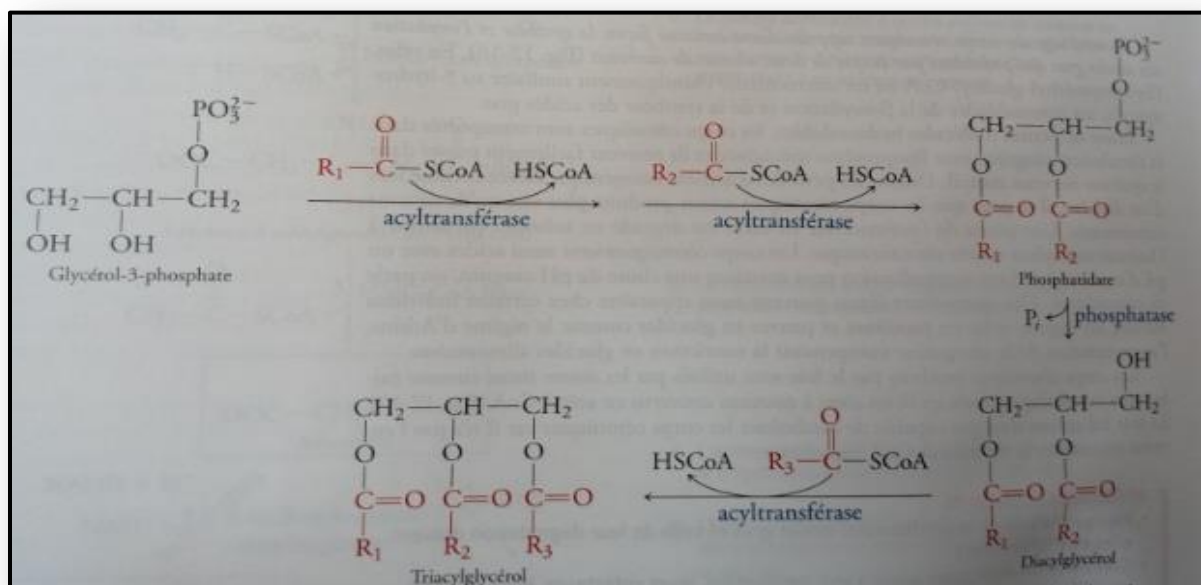


Figure 07: Formation de Triglycéride. [60]

Les TG sont libérées dans le cytosol sous forme de gouttelettes lipidiques ou dans la lumière du réticulum endoplasmique. Dans les adipocytes, ces gouttelettes fusionnent et migrent vers les grands globules lipidiques centraux. [35]

Dans les cellules hépatiques et intestinales, les TG sont enveloppés d'une couche de protéines donnant des lipoprotéines (CM et VLDL). Les résidus acyl gras des TG des VLDL peuvent être stockés sous forme de TG dans le tissu adipeux. [35]-[38]

4. Cholestérol

4.1. Définition

Le cholestérol tire son nom du grec ancien chole- (bile) et de stereos (solide), car il fut découvert sous forme solide dans les calculs biliaires en 1758 par François Poulletier. [22] En 1814, le chimiste français Eugène Chevreul lui donna le nom de cholestérine, et cholestérol par la suite. [22]

La molécule de Cholestérol ($C_{27}H_{46}O$) avec poids moléculaire 386.65 KDa, constitué de noyau correspond à quatre cycles carbonés noté A, B, C et D. Il possède un groupement hydroxyle sur le carbone 3, ce groupe chimique constitue la tête polaire hydrophile (figure 8), l'estérification du cholestérol par un AG rend le cholestérol ester complètement hydrophobe et insoluble dans l'eau. [71]-[40]- [41]

Le Cholestérol étant une molécule fortement hydrophobe, il est presque exclusivement présent dans la cellule sous forme libre au sein des membranes, permet de leur conférer fluidité et perméabilité, et leur stabilité, ou bien sous forme d'esters dans les gouttelettes lipidiques. Le cholestérol n'est pas un substrat énergétique, [40]-[20]-[71]

Le cholestérol est un précurseur de nombreuses molécules telles que :

- Vitamine D3, les acides biliaires. [71]
- Les hormones stéroïdiennes produites par la corticosurrénale (Cortisone, Cortisol et Aldostérone). [71]
- Les hormones sexuelles : Progestérone, Œstrogène et Testostérone. [71]

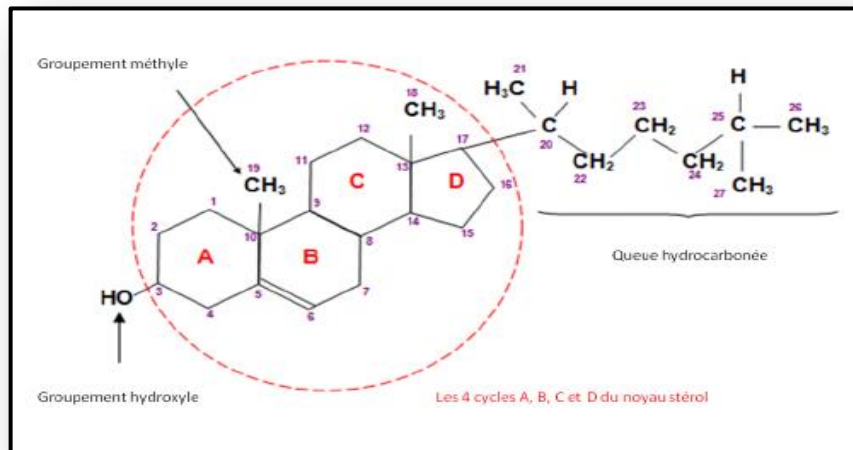


Figure 08 : structure 2 dimensions de la molécule de cholestérol. [71]

4.2. Apports et besoins

Les besoins en cholestérol sont de 1,2 g/jour :

- La synthèse endogène représente 1gramme par jour, par le foie et l'intestin. Les besoins cellulaires en Cholestérol sont majoritairement assurés par les apports endogènes (environ 75%), le foie étant capable d'en produire à lui seul la moitié. [22]-[40]-[99]
- L'apport exogène (alimentaire) représente 0,2 gramme par jour. [22]

La proportion du cholestérol alimentaire par rapport au cholestérol synthétisé de novo est de 30/70. Le cholestérol issu de l'alimentation est capté au niveau de l'intestin, exporté vers le foie puis distribué aux autres tissus par les LDL. L'élimination se fait par le chargement sur les HDL qui suivent le cheminement inverse vers le foie (transport inverse du cholestérol). [41]-[99]

Bien que les cellules soient capables de synthétiser le cholestérol dont elles ont besoin, il existe des mécanismes parallèles de capture du cholestérol présent dans le milieu extérieur. Ces voies, représentées par le métabolisme des lipoprotéines, permettent aux cellules d'épargner le coût énergétique de sa synthèse. [40]

4.3. Synthèse endogène du cholestérol

Toutes les cellules peuvent synthétiser du cholestérol. La synthèse débute dans le cytoplasme des cellules et nécessite environ une quarantaine d'étapes, de nombreuses enzymes sont impliquées, mais l'enzyme limitante de la synthèse de novo du cholestérol est l'HMG-CoA réductase, qui provient de la condensation de 3 Acétyl-CoA venant des peroxysomes (Figure 9). Les AG à chaînes courtes (8 Carbones) et la leucine sont aussi de bons substrats pour la synthèse du cholestérol. [118]-[40]-[46]- [17]

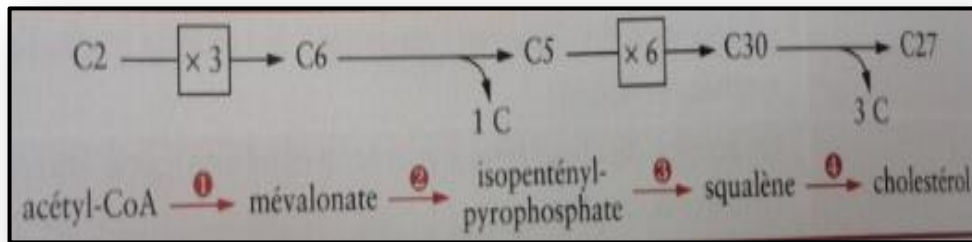


Figure 09 : Schéma récapitulatif de synthèse de cholestérol. [24]

Les 4 phases principales sont :

➤ **la condensation de 3 molécules d'acétyl CoA en mévalonate**

La synthèse du mévalonate s'effectue dans le cytosol à partir de 3 acétyl CoA importés des mitochondries (figure 10) :

- **1^{ère}** réaction : catalysée par une thiolase, 2 acétyl CoA se condensent pour donner l'acétoacétyl CoA. [11]
- **2^{ème}** réaction : ce dernier réagit avec un 3^e acétyl CoA pour former le 3-HMG-CoA grâce à l'HMG-CoA synthase cytosolique (enzyme différente de l'enzyme mitochondrial qui intervient dans la formation des corps cétoniques à partir de l'acétyl CoA). [11]
- **3^{ème}** réaction : l'HMG-CoA est réduit en mévalonate, aux dépens de 2 NADPH, par l'HMG-CoA réductase (intégrée dans la membrane du REL). Cette réaction irréversible, est le point de régulation essentiel de la voie de biosynthèse du cholestérol. [11]

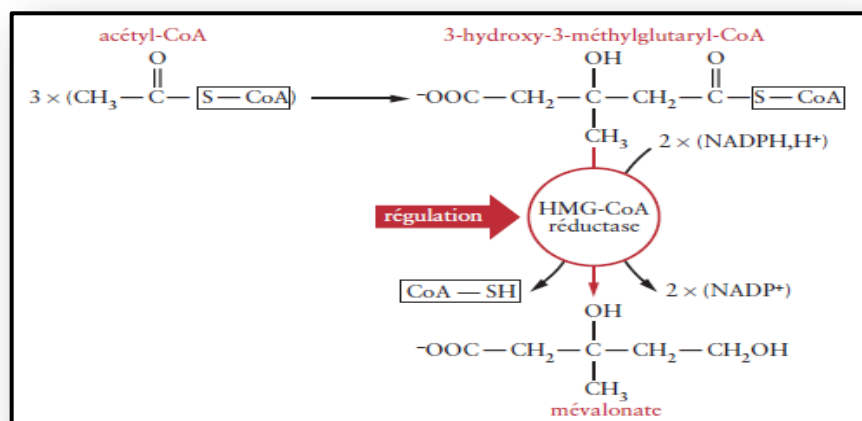


Figure 10 : Formation du Mévalonate. [24]

➤ **l'activation du mévalonate en isoprène par décarboxylation**

À la suite de 3 phosphorylations et une décarboxylation, le mévalonate est converti en D3-isopentényl pyrophosphate en équilibre avec son isomère, le diméthylallyl pyrophosphate (Figure 11). Le D3-isopentényl pyrophosphate est le module de base pour la biosynthèse du cholestérol.

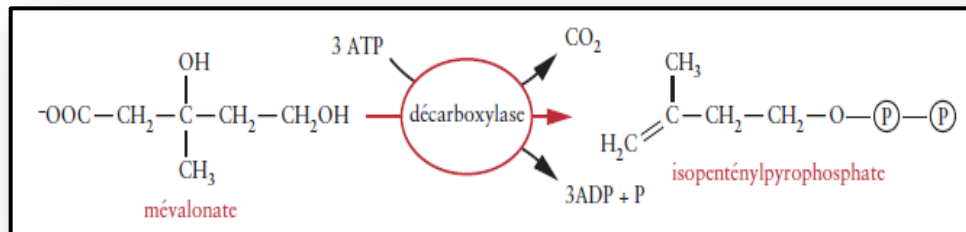


Figure 11 : Formation d'isoprène. [84]

➤ **la condensation de 6 molécules d'isoprène en squalène**

- Un isopentényl pyrophosphate et un diméthylallyl pyrophosphate se condensent tête-à-queue pour former le géranyl pyrophosphate à 10 carbones. [24]
- Une seconde condensation tête-à-queue avec un autre isopentényl pyrophosphate conduit au farnésyl pyrophosphate à 15 carbones. [24]
- Enfin, deux molécules de farnésyl pyrophosphate s'unissent tête-à-tête pour donner le squalène à 30 carbones. (Figure 12). [24]

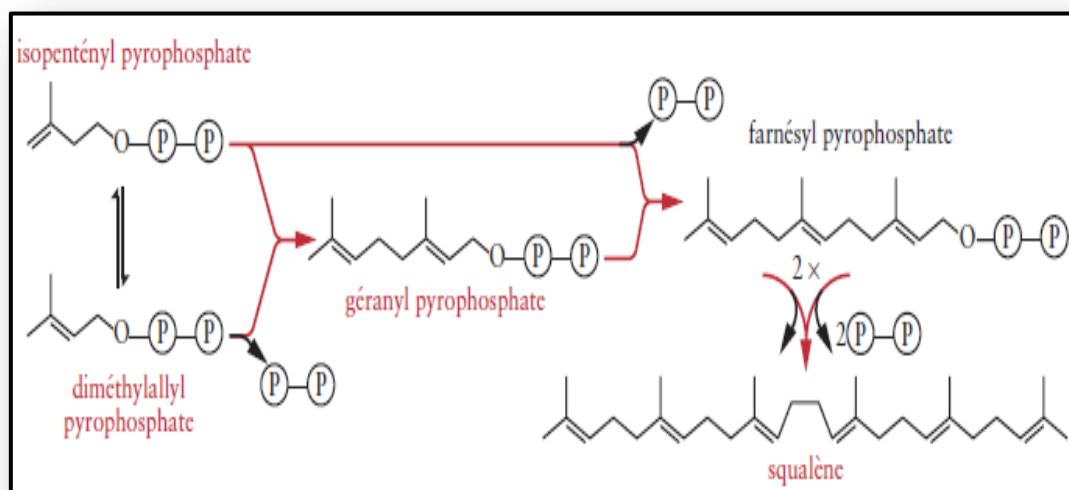


Figure 12 : Formation du squalène. [24]

➤ **la cyclisation du squalène en lanostérol puis la transformation en cholestérol.**

À la suite de plusieurs réactions complexes:

- Le squalène est cyclisé en lanostérol par la squalène mono-oxygénase et la squalène cyclase ; Le lanostérol est transformé ensuite en cholestérol (Figure 13). [24]

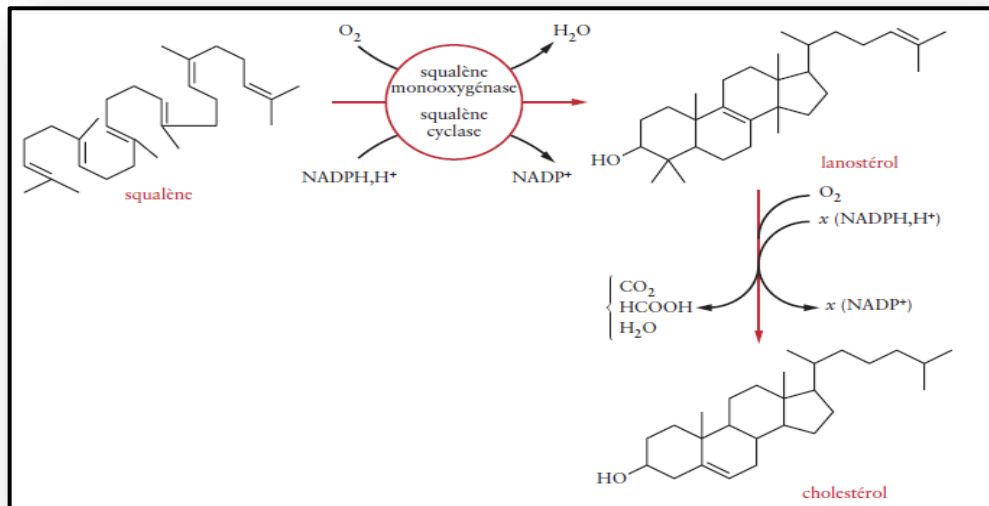


Figure 13: Formation du cholestérol. [24]

4.4. Régulation de la biosynthèse du cholestérol

L'HMG CoA réductase est l'enzyme qui régule la synthèse de cholestérol. Elle subie un rétrocontrôle négatif de la part du cholestérol. [59]

4.4.1. À court terme (dans le foie)

L'HMG CoA réductase est inactive à l'état phosphorylé, elle est activée par déphosphorylation sous l'action d'une réductase-phosphatase. [59]

Ce système est sensible au glucagon et à l'insuline :

Le glucagon va diminuer l'activité de l'HMG-CoA réductase et donc la synthèse de cholestérol et l'insuline va au contraire favoriser la synthèse de cholestérol. [59]

4.4.2. À long terme (dans les tissus périphériques)

La régulation à long terme est due au rétrocontrôle négatif exercé par le cholestérol qui peut presque totalement inhiber l'HMG-CoA réductase en ne laissant qu'une faible activité pour la synthèse des dérivés isoprénoides qui sont indispensables au cycle cellulaire, une augmentation du cholestérol entraîne une diminution des LDLR et donc augmentation du temps de séjours de ceux ci dans la circulation et la formation de plaques d'athérome. [59]

5. Lipoprotéines

5.1. Structure des lipoprotéines

Les lipides circulant dans le sang ne sont pas solubles dans l'eau, certains sont totalement insolubles et hydrophobes (cholestérol estérifié et TG) alors que d'autres ont une partie de leur structure polaire et hydrophile (phospholipides et cholestérol non estérifié). Ils sont associés avec des protéines spécifiques (apolipoprotéines) sous forme de complexe solubles, les lipoprotéines. [70]

Les lipoprotéines sont des particules sphérique dont le cœur hydrophobe est composé d'esters de cholestérol et de TG et dont la surface est constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines, ces deux constituants ayant la partie polaire de leur structure orientée vers l'extérieur (Figure 14). [85]-[70]

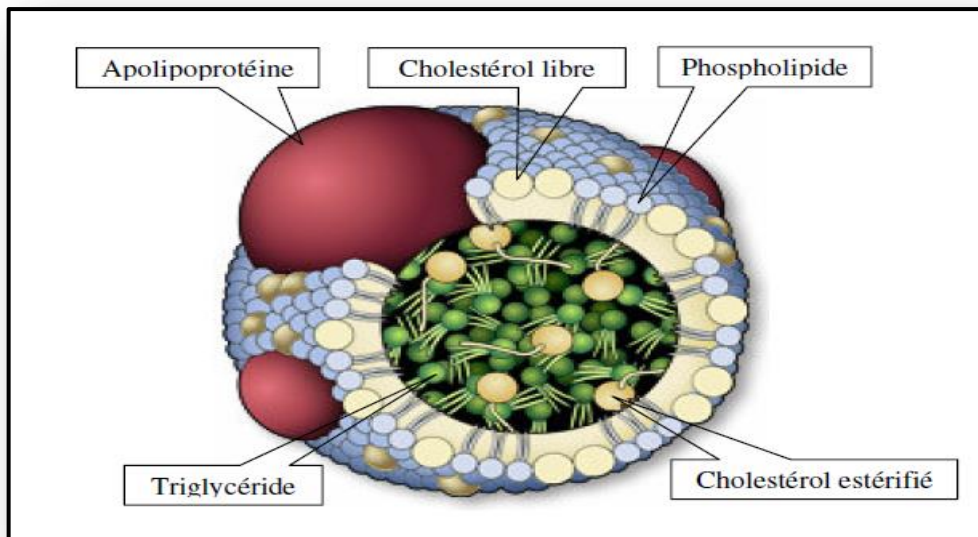


Figure 14: structure des lipoprotéines. [54]

5.2. Composition des lipoprotéines

5.2.1. Les lipides

Les lipides des lipoprotéines sont présentés dans les cellules intestinales à partir des apports alimentaires ou synthétisés dans les cellules hépatiques (origine endogène). Ces lipides sont indispensables à l'organisme et aux cellules jouant un rôle de structure, de précurseur ou de source d'énergie. [70]

Pour les lipides, tous les constituants sont présents dans toutes les lipoprotéines et qu'il existe une spécialisation de transport pour chaque lipoprotéines. [70]

5.2.2. Les apolipoprotéines

Les apolipoprotéines assurent la cohésion des lipoprotéines et contrôlent leur métabolisme. À la surface des lipoprotéines, elles agissent comme cofacteur ou activateur de nombreuses enzymes plasmatiques ou servent de ligand aux protéoglycans endothéliaux et aux récepteurs cellulaires spécifiques. [69]

- Pour les apolipoprotéines il ya une spécificité de répartition, directement en rapport avec les fonctions des apolipoprotéines dans le métabolisme des lipoprotéines. [70]
- Il y a 10 apolipoprotéines principales bien caractérisées et classées selon une nomenclature alphabétique. [70]

5.3. Classification des lipoprotéines

5.3.1. Selon la densité

- Les chylomicrons : s'isolent à une densité inférieure à celle des VLDL. [17]
- Les VLDL : moins de 15 % des lipoprotéines du plasma à jeun. [17]
- Les LDL : 55 % des lipoprotéines du plasma à jeun. [17]
- Les HDL : 30 % des lipoprotéines du plasma à jeun. [17]

5.3.2. Selon la migration électro-phorétique

- Les lipoprotéines ont des densités différentes suivant leur composition lipidique et protéique, permettant de les isoler par ultra centrifugation ; la densité croit avec la teneur en protéines, respectivement pré- β , β et α . [70]
- A partir du tableau 03, on observe que :
 - VLDL- Chylomicron ; sont les plus légères donc les plus riches en lipides, et aussi en TG. Alors que les lipoprotéines les moins légères et les plus denses assurent surtout le transport du cholestérol et des phospholipides (LDL-HDL). [70]
 - La lipoprotéine (a) est une lipoprotéine particulière présente une composition similaire aux LDL avec une molécule d'apolipoprotéine (a) en plus pour chaque molécule d'apo B-100, ces deux apolipoprotéines étant reliées par un pont disulfure. [70]
 - Une zone de faible amplitude appelée IDL représente une sous-fraction de densité intermédiaire entre celle des LDL et des VLDL quantitativement mineure à jeun. Les IDL (ou remnants) possèdent 50% de triglycérides et 50% de cholestérol. Ils possèdent l'apoprotéine E et l'apoprotéine B. [17]- [84]

Tableau 03: Propriétés physico-chimiques et composition des principales lipoprotéines. [70]

lipoprotéine	CM	VLDL	LDL	HDL	Lipoprotéine (a)
Densité Kg/L	0.94	0.94- 1.006	1.019- 1.063	1.063- 1.21	1.05 -1.08
Diamètre (nm)	100 – 1000	30 – 70	15 – 25	6 – 14	≥ 25
Masse moléculaire moyenne (KDa)	5 10 ⁶	7.5 10 ³	2.5 10 ³	3 10 ²	5.5 10 ³
Migration électrophorétique en agarose	Dépôt	Pré-β	B	A	Entre Pré-β et β
Apolipoprotéines majeures	B- 48	B-100, CII, E	B-100	A-I et A-II	B-100, (a)
Cholestérol estérifié (%)	2 – 4	15	37	14	32
Cholestérol non estérifié (%)	1 – 3	5	8	3	7
TG (%)	80 – 95	50 – 60	10	8	9
Phospholipides (%)	3 – 6	15 – 20	22	22	23
Protéines (%)	1 – 2	10	25	45- 55	29

5.4. Métabolisme des lipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines est réalisé par un ensemble de réactions nombreuses et complexes qui contrôlent la synthèse des constituants lipidiques et apolipoprotéines, l'assemblage des lipoprotéines, leur sécrétion hors des cellules et leur dégradation plasmatique ou tissulaire. [70]

Dans le métabolisme des lipoprotéines, il intervient 3 enzymes :

- **Les lipoprotéines lipases**

LPL présente à la surface de la paroi vasculaire, en contact avec la circulation sanguine. L'Apo C2 est un activateur important de la LPL. L'hydrolyse des TG des lipoprotéines (CM, VLDL), libérant les AG libres qui seront stockés dans les adipocytes après conversion en TG. [84]- [54]

- **Triglycéride Lipase Hépatique**

TGLH est synthétisée par les hépatocytes, hydrolyse les TG et probablement les phospholipides des VLDL qui deviennent des IDL. [54]

Les IDL sous l'action de LPL, viendront également se fixer sur les récepteurs hépatiques, elles subissent alors l'action probable de TGLH pour être transformées en LDL. [103]

- **Lécithine Cholestérol Acyltransférase**

La LCAT est une enzyme plasmatique spécifique (dont le lieu d'activité est le plasma) synthétisée dans le foie de 63 KDa, qui hydrolyse les lécithines des lipoprotéines plasmatiques et produit des esters de cholestérol. Elle catalyse le transfert de l'AG (habituellement polyinsaturé) estérifiant la fonction alcool secondaire d'une lécithine (phosphatidyl choline), sur la fonction alcool de carbone 3 du cholestérol, qui permet l'estérification du cholestérol au niveau des HDL. [54]-[17]-[70]

Et les 2 protéines de transfert sont :

- **La Protéine de Transfert d'Ester de Cholestérol**

La CETP est synthétisée dans le foie et à un moindre degré dans l'intestin, le tissu adipeux et les surrénales. Dans le compartiment plasmatique, elle est associée aux HDL. Elle catalyse le transfert réciproque de triglycérides, des VLDL vers les HDL, et d'esters de cholestérol, des HDL vers les VLDL. Au cours de ce processus, certaines HDL perdent une molécule d'apoA1 qui forme, avec des résidus de phospholipides, des HDL naissantes. [69]

- **La Protéine de Transfert de Phospholipides**

La PLTP est une protéine de 81 KDa, présente dans le plasma. Elle est exprimée de façon ubiquitaire et de manière importante dans le foie et l'intestin. Elle assure l'échange rapide et spécifique des phospholipides entre les lipoprotéines. [71]- [69]

5.4.1. Métabolisme des chylomicrons

Les CM sont les lipoprotéines les plus larges en charge du transport des TG et du cholestérol d'origine alimentaire, et aussi des vitamines liposolubles alimentaires. La formation des CM à lieu dans les anthérocytes, au sein desquels l'association des composants lipidiques (TG, CE et PL) à l'apo B-48 est réalisée par la protéine de transfert microsomale. [85]-[20]

Les CM sont sécrétés dans la lymphe, d'où ils rejoignent la circulation sanguine. Au niveau des capillaires, les CM s'attachent progressivement aux parois où une LPL les débarrasse de leur TG en les hydrolysant en AG et en 2-monoacylglycérol, donnant naissance à des particules résiduelles appauvries en TG appelées CM remnants, qui sont captés par le foie principalement à l'aide de la protéine liée au récepteur LDL (Figure 15). [85]-[34]

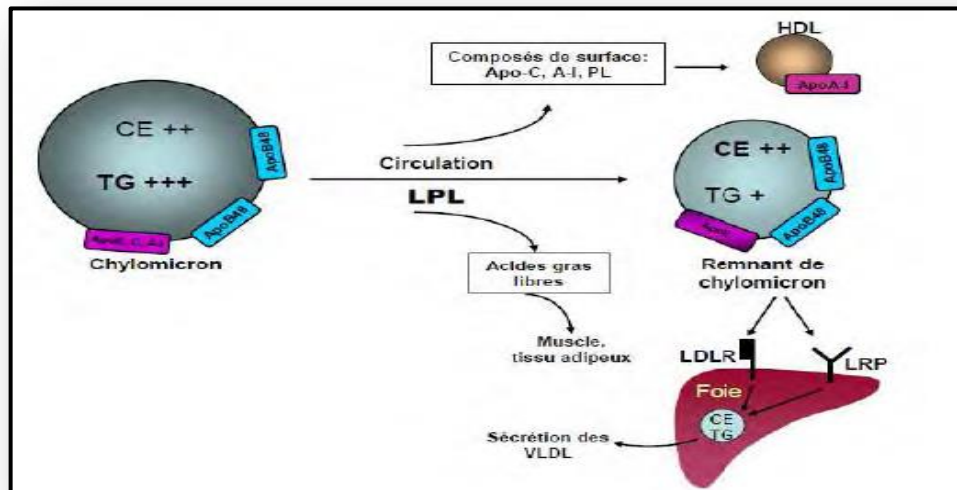


Figure 15 : Métabolisme des chylomicrons.[20]

5.4.2. Métabolisme des VLDL

Les VLDL, sécrétées par le foie, sont composées majoritairement de TG (55 à 65%). La formation des VLDL dans l'hépatocyte, se déroule en deux étapes : La première, ayant lieu dans le REG, la lipodation de l'apo B sous l'action de la MTP, donnant naissance aux pré-VLDL puis aux VLDL2. [85]

La deuxième, ayant lieu dans le Golgi, où les VLDL2 sont transportées et par enrichissement lipidique converties en VLDL1, qui est favorisée par la présence de lipides dans l'hépatocyte. Dans la circulation, les TG des VLDL sont hydrolysés sous l'action de la LPL. [85]

Au cours de cette hydrolyse progressive des TG, la cascade métabolique donne naissance aux lipoprotéines de plus petite taille et moins riches en TG (IDL). Ces IDL sont soit captées sur la fois par l'intermédiaire des récepteurs B/E, voire des récepteurs LRP, soit subir la poursuite de l'hydrolyse des TG aboutissant à la formation des LDL, au cours de cette transformation la VLDL perd toutes ses apolipoprotéines à l'exception de l'apoB100 (Figure 16). [85]-[15]

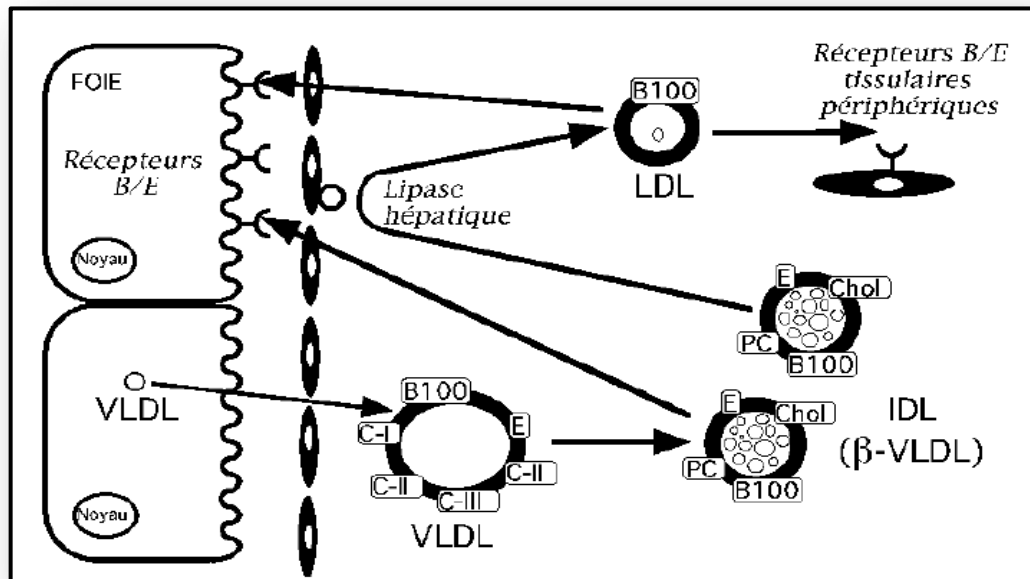


Figure 16 : Transformation plasmatique des VLDL en LDL. [15]

5.4.3. Métabolisme des LDL

Les LDL sont le produit final de la cascade métabolique VLDL- IDL- LDL. Elles sont responsables du transport de 65 à 70% de Cholestérol. Chaque particule LDL comprend une molécule d'apolipoprotéine B-100. Cette dernière joue un rôle essentiel dans la clairance des LDL permettant, par son intermédiaire, leur fixation sur des récepteurs B/E spécifiques dont 70% sont localisés sur les hépatocytes et 30% sur les autres cellules de l'organisme. [85]

Les cellules de l'organisme qui possèdent également des LDLR peuvent internaliser ces particules pour absorber le cholestérol qu'elles contiennent. Les LDL restantes sont internalisées et dégradées dans le foie qui capte ces particules grâce au même récepteur. [15]

5.4.4. Métabolisme des HDL

Les HDL sont sécrétées par le foie sous forme de particules discoïdales (HDL naissante) pauvre en lipides. Les HDL dans la circulation reçoivent des apolipoprotéines (A, C et E) où l'apolipoprotéine A-I correspond à environ 70 % du leur contenu en apolipoprotéines, et des PL issus de l'hydrolyse des CM et des VLDL. Les HDL vont capter du cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme. [92]-[70]

Les HDL possèdent très peu de lipides neutres, surtout EC, mais au contraire les composants de surface sont importants (phospholipides, cholestérol libre et apolipoprotéines). [17]

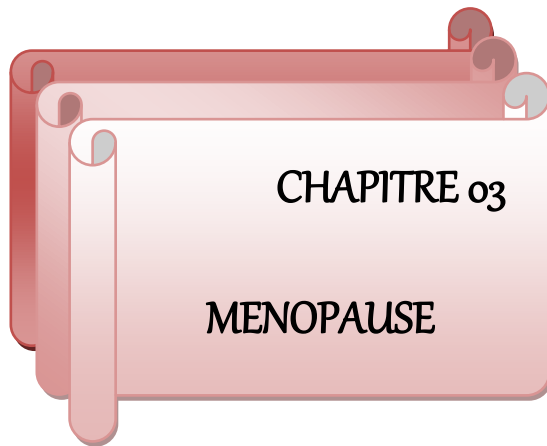
La captation du cholestérol membranaire par les HDL réalise ce que l'on appelle le transport « reverse » du cholestérol car les HDL2 ainsi formées sont en grande partie reconnues et dégradées dans les cellules hépatiques par l'intermédiaire de récepteurs qui reconnaissent les apoA-I présentes dans la structure des HDL. [17]

Le cholestérol ainsi retourné au foie est éliminé dans la bile ou dégradé en acides biliaires. [17]

Chaque lipoprotéine possède des caractéristiques fonctionnelles qui sont présentés dans le tableau 04.

Tableau 04 : Représente les caractéristiques fonctionnelles des lipoprotéines circulantes.
[70]

Lipoprotéines	Origine	Durée de demi-vie plasmatique	Fonction principale
CM	Intestin	10 – 20 mn	Transport des TG exogènes
VLDL	Foie	4 à 6 h	Transport des TG endogènes et précurseur des LDL
LDL	Catabolisme des VLDL via les IDL	3 à 4 jours	Transport du Cholestérol
HDL	Foie-Intestin : catabolisme des CM et VLDL	3 à 4 jours	Transport inverse du cholestérol



CHAPITRE 03

MENOPAUSE

Chapitre 03 : Ménopause

1. Définition

La ménopause se définit selon l'OMS comme un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne. [56]

Le terme ménopause vient du grec (menos) qui signifie (mois) et de (pauis) qui signifie (cessation), cette période est précédé de plusieurs mois voir années d'irrégularités menstruelles. [137]- [9]

La ménopause est un phénomène naturel survenant inéluctablement aux alentours de la cinquantaine. [132]

2. Stades de ménopause

2.1. Péri-ménopause

La péri-ménopause est la période qui précède l'arrêt des règles, et peut se prolonger jusqu'à un an après les dernières règles. Pendant cette période, les cycles se raccourcissent, puis s'allongent, deviennent irréguliers. Elle débute en général vers 45 ans. [46]- [82]

La péri-ménopause est une phase transitoire débute lorsque des signes cliniques et/ou biologiques apparaissent. Selon l'OMS, se déroule sur plusieurs mois voire quelques années et précède la ménopause. [102]

2.2. Ménopause

La ménopause se caractérise par l'arrêt définitif du fonctionnement des ovaires, donc par l'arrêt des menstruations ou de toute forme de saignement. Sa date n'est pas évidente à déterminer, elle est posée rétrospectivement après une période de 12 mois d'aménorrhée et l'âge moyen de la ménopause naturelle est aux alentours de 50 ans. [112]- [82]

À cette période, les ovaires ne sécrètent plus d'ovules et ne produisent pratiquement plus d'œstrogènes, donc ; le taux d'œstrogènes chute et la paroi interne de l'utérus ne sera donc plus stimulée et les menstruations cesseront complètement. [112]

2.3. Post-ménopause

La post-ménopause ou ménopause confirmée, définie par l'extinction du capital follicule responsable à l'insuffisance oestrogénique. Elle correspond à la période de la vie de la femme qui va s'écouler après l'arrêt définitif des menstruations. [137]- [82]

Pendant cette période, l'organisme s'adaptera aux changements physiques, qui résultent, de profondes modifications hormonales, aboutissant à une hypo-oestrogénie définitive. Cette adaptation entraînera la disparition graduelle des manifestations survenant pendant les trois

phases ménopausiques. Par contre, certains signes de post-ménopause comme la perte de tissus graisseux à la vulve, l'atrophie de la muqueuse vaginale et la diminution de la sécrétion au niveau du col utérin sont des changements définitifs. [112]-[93]

3. La ménopause prématurée ou tardive

La ménopause est dite « prématurée » lorsqu'elle survient avant 39 ans et « tardive » si elle survient après 57 ans. Plusieurs facteurs peuvent être en cause :

- L'hérédité. [112]
- Une défaillance prématurée des ovaires. [112]
- Une émotion intense provoquée, par exemple, par une guerre, une catastrophe naturelle, un deuil, un viol. [112]
- Le tabagisme et les conditions de vie peuvent être des éléments importants, entraînant une ménopause prématurée selon les études de Nilsson (1997). Effectivement, fumer fait diminuer le taux d'œstrogènes dans le sang, ce qui peut mener certaines femmes à atteindre la ménopause jusqu'à deux ans plus tôt que les non-fumeuses ou encore provoquer une ménopause prématurée. [112]

4. Cycle menstruel (Ovarien)

4.1. Généralités

Le cycle ovarien se définit comme étant un cycle biologique féminin qui régule le fonctionnement de l'ovaire depuis la puberté jusqu'à la ménopause, [113] en dehors des périodes de grossesse. [113]-[82]

Avant et après ces deux périodes charnières dans la vie d'une femme d'un point de vue hormonal, l'ovaire ne fonctionne quasiment pas. Le cycle de l'ovaire est en permanence dirigé par le contrôle hypothalamo-hypophysaire du système nerveux central. [113]

Une jeune fille est menarche en moyenne à l'âge de 12.6 ans. Il existe de grandes variations familiales, la durée d'un cycle menstruel est en moyenne de 28 jours. [132]- [82]

Un faible taux d'œstrogène et de progestérone dans le sang active l'hypothalamus et l'hypophyse qui stimuleront alors les ovaires à sécréter l'œstrogène et la progestérone afin que survienne l'ovulation. Après l'ovulation, s'il n'y a pas fécondation, le taux d'œstrogène et de progestérone dans le sang redevient bas, ce qui entraîne par la suite un nouveau cycle. [112]

4.2. Les ovaires

Les ovaires, glandes génitales féminines, ils sont situés dans la cavité abdominale. Ils sont de forme ovoïde et mesurent d'environ 3.5 cm de haut, 2 cm de large et 1.5 cm d'épaisseur. Ils ont deux faces (interne et externe), 2 pôles (supérieur et inférieur) et 2 bords (antérieur et

postérieur). L'ovaire comprend une zone corticale (périphérique) et une zone médullaire (centrale). [86]- [53]

L'activité ovarienne au cours du cycle comporte quatre phases :

- La phase menstruelle qui marque le début de chaque cycle. [23]
- La phase folliculaire. [23]
- La phase ovulatoire. [23]
- La phase lutéale. [23]

À la naissance, les ovaires contiennent environ 2 millions d'ovocytes contenus au sein de follicules primordiaux qui n'ont pas la capacité de se multiplier et dont beaucoup vont involuer spontanément. [23]

Au moment de la puberté, seuls 400 000 ovocytes persistent, environ de 400 arriveront à maturation complète. La phase folliculaire, qui dure de 12 à 16 jours, est marquée par le recrutement d'un follicule primordial que sa maturation conduit à devenir un follicule ovulatoire. [23]

Les ovaires ont une double fonction :

- Provoquer la maturation du follicule dominant libérant ainsi l'ovocyte pour la fécondation. [112]
- Les ovaires sont la principale source d'œstrogènes et de progestérone dans le corps féminin avant la ménopause. [112]

Ces hormones sont sécrétés sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires (l'hormone folliculo-stimulante et l'hormone lutéinisante), agissent sur la féminisation (apparition des caractères sexuels secondaires), la maturation cérébrale et le cycle utérin. [23]-[82]

4.3. Les hormones ovariennes

4.3.1. Les œstrogènes

4.3.1.1. Définition

Les œstrogènes, hormones sexuelles femelles primaires, sont un groupe de dérivés stéroïdiens en C18 du cholestérol. [109]

Le 17- β œstradiol est l'œstrogène majoritaire, dont la biosynthèse provient du métabolisme du cholestérol au niveau des cellules endocrines des ovaires en période d'activité génitale. [109]

Les œstrogènes sont sécrétés par les glandes surrénales avant, pendant et après la ménopause. Au cours de la post-ménopause, la sécrétion d'œstrogène est très basse. [112]-[137]

La production ovarienne d'œstradiol est compensée par une augmentation de la transformation périphérique (tissus adipeux, muscles) des androgènes surrénaliens, notamment de l'androstènedione en estrone. [82]

Chez la femme, les trois œstrogènes naturels (Figure 17) sont :

- Le 17 β -œstradiol (E2) (majoritaire). [109]
- L'œstriol (E3), présent uniquement durant la gestation. [109]
- L'œstrone (E1). [109]

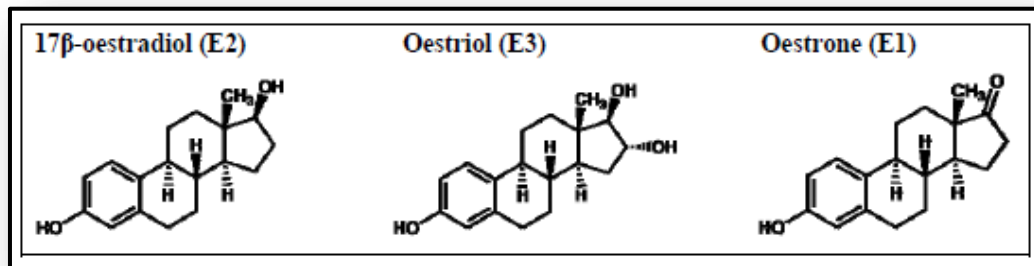


Figure 17 : Structure de l'œstrogène. [39]

4.4.1.2. Action physiologique de l'œstrogène

Les œstrogènes, sécrétés principalement par les ovaires, sont responsables de :

- L'épaississement de la muqueuse de l'utérus, l'endomètre, à l'intérieur de laquelle l'ovule s'implante s'il y a fécondation. [112]
- Stimule l'activité des ostéoblastes, d'où leur utilité dans le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose. [121]
- L'œstrogène est hypothermisant : la température corporelle basale reste inférieure à 37° C pendant la phase folliculaire. [121]
- L'œstradiol stimule la synthèse et la libération de prolactine. [121]
- Au niveau du sein, l'œstradiol permet la différenciation et la prolifération des canaux galactophoriques. [82]
- Les œstrogènes ont une action de régénération de prolifération et de maturation de l'épithélium vaginal, en phase pré ovulatoire. [82]
- Les œstrogènes ont une action positive sur le taux de cholestérol, sur les triglycérides sanguins mais également sur la calcification des os, des faibles doses d'estrogènes provoquent une augmentation du cholestérol HDL, des lipoprotéines Apo AI et AII, ainsi qu'une diminution du cholestérol LDL et des lipoprotéines (a). [113]-[96]

4.3.2. Progestérone

4.3.2.1. Définition

La progestérone est le précurseur de toutes les hormones stéroïdiennes. Sa synthèse se fait par l'ovaire à partir du cholestérol, qui va être transformé en prégnénolone sous l'influence d'une desmolase. La prégnénolone donnera ensuite la progestérone par l'action d'une déshydrogénase et d'une isomérase (Figure 18), secrétée par le corps jaune en deuxième partie de cycle et accentue les modifications de la muqueuse utérine, préparant ainsi à la gestation. [121]-[32]-[82]

La régression du corps jaune en fin de cycle entraîne la chute du taux d'hormones, l'endomètre n'étant plus stimulé, il se détruit, ce sont les règles. [82]

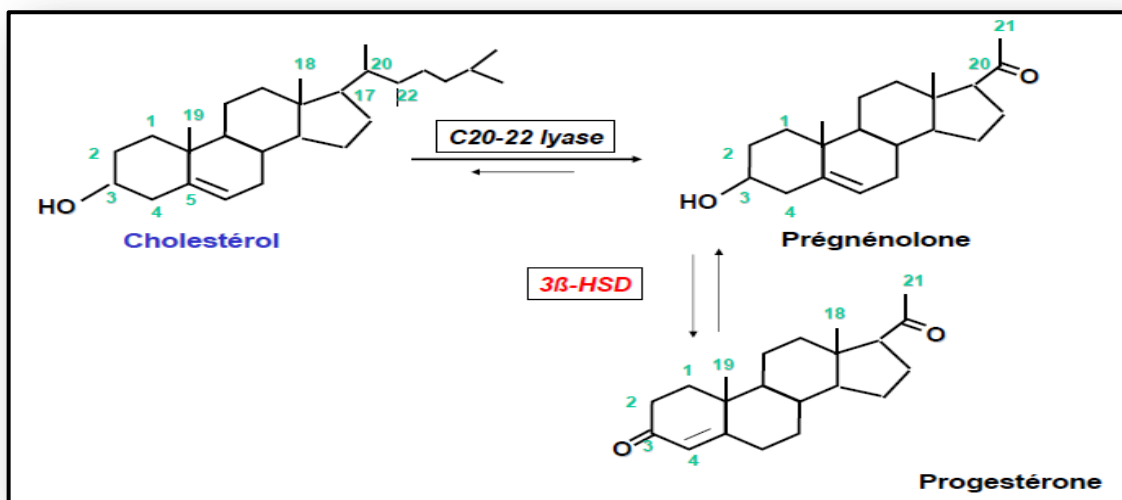


Figure 18 : Biosynthèse de progestérone. [25]

4.4.1.1. Action physiologique de la progestérone

- La progestérone n'a d'action sur l'endomètre que s'il a été au préalable imprégné par les œstrogènes. [82]
- Elle est également responsable de la hausse de la température observée en 2^{ème} partie de cycle. [82]
- Joue un rôle important dans la préservation de la muqueuse utérine en cas de grossesse, tout en diminuant la contractilité du muscle utérin. [112]-[113]
- S'il n'y a pas fécondation de l'ovule, le taux de progestérone baisse, ce qui entraîne le décollement de la muqueuse utérine et provoque les menstruations. [112]

- Elle permettra aussi le développement de la lactation et aura un effet diurétique, tout en permettant au corps et aux seins de ne plus être sujet aux phénomènes de gonflements cycliques. [58]
- Sur les glandes mammaires, la progestérone provoque la croissance des acini. [121]
- La progestérone a une action thermogénique, permet de maintenir la température au dessus de 37°C. [121]

4.5. Les hormones hypophysaires

L'hypothalamus et l'hypophyse sont deux glandes situées dans le cerveau. [32] L'hypothalamus sécrète des hormones appelées Gonadotropine Releasing Hormone, il est un petit peptide de 10 acides aminés, sécrété selon une fréquence et une amplitude très précise qui vont varier au cours des grandes étapes de la vie reproductive. [32]

Les Gn-Rh stimulent l'hypophyse pour libérer FSH et LH. Ces deux hormones permettent de contrôler le cycle menstruel, et leur fonction principale est d'influencer les pulsions sexuelles des femmes (Figure 19). [112]

- ❖ FSH : Hormone poly peptidique formée de 2 sous-unités α et β , augmente régulièrement dans la première partie du cycle et diminue ensuite dans la phase post-ovulatoire. [86]
 - FSH stimule les ovaires à produire les œstrogènes. De plus, elle stimule la croissance des follicules. [112]
 - Au cours de la ménopause, les taux de FSH sont multipliés par dix. [128]
- ❖ LH : Hormone polypeptidique de 204 AA formée de 2 sous- unités alpha et beta, il est sécrété au début de cycle, il est faible et augmente en fin de phase folliculaire, d'abord progressivement, puis brutalement au milieu de cycle, ce qui déclenche l'ovulation au 14^{ème} jour de cycle. [86]
 - L'hormone LH est nécessaire pour faire éclater le follicule à l'ovulation, il y aura ensuite la formation d'un corps jaune, produisant la progestérone. [112]
 - La sécrétion de LH est augmentée et multipliée par trois en période post-ménopausique. [128]

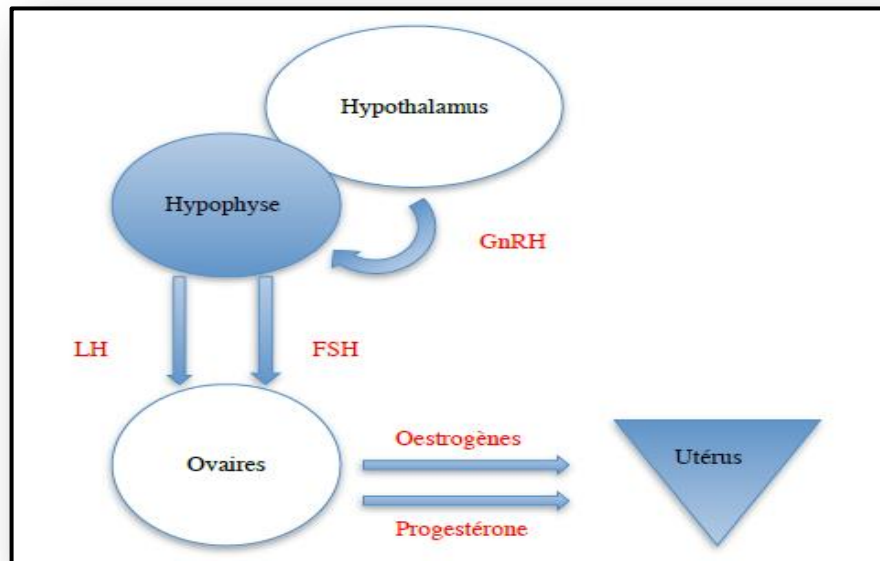


Figure 19: La commande hypothalamo-hypophysaire sur le cycle hormonal féminin. [12]

5. Conséquences de la ménopause

5.1. À court terme

Les conséquences à court terme correspondent aux conséquences de l'hypo-œstrogène. Ces manifestations sont très variables d'une femme à l'autre, dans leur fréquence, intensité, moment d'apparition et durée. [132]

Il existe plusieurs signes climatiques :

5.1.1. Les bouffées vaso-motrices ou bouffées de chaleur.

Les BVM sont un phénomène qui touche entre 50 à 80% des femmes lors de la ménopause. Ils peuvent survenir au cours de la journée ou de la nuit, et ils sont caractérisés par une sensation de chaleur, de tout le corps et s'étendant particulièrement au cou et à la face avec apparition de rougeurs et de sueurs. [55]-[48]

Lorsque le BVM survient la nuit, provoque le réveil et l'insomnie, ces phénomènes durent de 30 à 120 secondes, quelques mois mais peuvent se poursuivre pendant des années (15 % des femmes de 75 ans peuvent encore se plaindre de BVM). [137]-[128]

Les bouffées de chaleur régissent avec le temps, puisque 25% des femmes souffrent au - delà 10 ans de privation péri ménopausique. [137]

5.1.2. Les sueurs nocturnes

Les sueurs nocturnes peuvent survenir de façon isolée sans bouffées de chaleur. Elles ont tendance à réveiller la femme et elles s'associent à une sensation de chaleur. [48]

5.1.3. Les troubles du sommeil et fatigue

Les troubles de sommeil s'avèrent être très large et donc il est important de différencier les difficultés d'endormissement, les réveils durant la nuit ou durant le petit matin. [102]

Chaque trouble sera traité d'une manière différente afin d'être adapté à chaque patiente. Ces troubles sont relativement communs puisqu'ils concernent une à deux femmes sur trois, et peuvent également avoir des conséquences sur la mémoire et la concentration plus ou moins à long terme. [113]-[102]

Inévitablement alors, une sensation de fatigue s'installe alors rapidement associée à une lassitude. Cette sensation de fatigue peut arriver sans raison, c'est-à-dire sans qu'elle soit liée forcément avec un trouble du sommeil mais sera souvent associée à des maux de tête. [113]

5.1.4. Les troubles génito-urinaires

Les troubles génito-urinaires apparaissent essentiellement avec la sécheresse vulvo-vaginale qu'ils surviennent et s'aggravent avec la durée de la ménopause et occasionnent des douleurs lors des rapports sexuels et par voie de conséquence, une diminution du plaisir et du désir. [48]

La carence en œstrogène peut rendre la paroi vaginale plus fine, et moins élastique. La femme peut également se plaindre de troubles urinaires (Infections et irritations urinaires, pertes d'urine à l'effort ou des besoins urgents d'uriner). [102]-[48]

5.1.5. Les douleurs articulaires

Les douleurs articulaires sont également fréquentes, elles peuvent toucher toutes les articulations, sont souvent fluctuantes dans le temps et plus marquées le matin (ou après immobilisation, par exemple en position assise) avec un dérouillage matinal et une amélioration avec l'activité physique. [102]

5.1.6. Sécheresse de la peau

La carence ostrogénique est responsable d'un amincissement et de la diminution de l'élasticité de la peau. [132]

Après la ménopause la peau devient plus fine et plus fragile et elle associe à une sensation de sécheresse cutanée. [102]

5.1.7. Surpoids

L'installation de la ménopause favorise la constitution d'un surpoids. [104]
L'index de masse corporel augmente après 50 ans, les causes sont multiples :

- Diminution des dépenses énergétiques. [132]
- Augmentation de l'apport calorique. [132]
- Redistribution de la masse corporelle avec une augmentation de la masse grasse abdominale et une diminution de la masse maigre. [132]

La carence oestrogénique entraîne une modification de la répartition des graisses qui vont alors se concentrer sur le ventre ainsi que la taille. [113]

La ménopause semble être associée à une augmentation moyenne des concentrations plasmatiques de cholestérol total et de LDL cholestérol. [96]

5.2. À Moyen terme

La ménopause s'accompagne de douleurs ostéo-articulaires fréquentes (environ 40%). Au niveau du squelette, le déficit ostrogénique aboutit à une accélération rapide de la perte osseuse, qui peut atteindre 4 % par an après la ménopause. [128]

Le degré d'ostéopénie, voire d'ostéoporose, atteint après la ménopause dépend de facteurs de risque associés :

- Ménopause précoce ou iatrogène. [128]
- Antécédents de fractures non traumatiques à l'âge adulte chez la femme, ou chez un parent au premier degré. [128]
- Masse adipeuse faible. [128]
- Prise de certains médicaments (glucocorticoïdes de synthèse). [128]
- Consommation de tabac et d'alcool. [128]
- Déficit en calcium et vitamine D. [128]
- Certaines affections potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypo-gonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie). [128]

5.3. À long terme

La carence estrogénique de la ménopause est non seulement responsable de la survenue précoce de troubles climatiques, mais expose également à un risque accru d'ostéoporose, de complications cardiovasculaires et de troubles métaboliques. [8]

5.3.1. L'ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose constitue la complication la plus fréquente de la carence ostrogénique. Selon le collège national de rhumatologie, chez la femme, la prévalence de l'ostéoporose est estimée à 39 % à 65 ans et autour de 70 % après 80 ans. [127]

C'est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse. Elle atteint une femme sur quatre et constitue un réel problème de santé publique. [48]-[129]

À la ménopause la carence estrogénique entraîne des modifications de l'activité du remodelage osseux caractérisées par une hyperactivité ostéoclastique, entraînant un risque accru de fractures. [56]- [48]

Les fractures les plus fréquentes sont :

- Les fractures vertébrales, celles du poignet (fracture de Pouteau-Colles). [48]
- Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur. [48]
- Des fractures des côtes ou de l'extrémité supérieure de l'humérus peuvent également survenir. [48]

5.3.2. Les maladies cardio-vasculaires

La ménopause est aussi associée à une augmentation substantielle du risque cardiovasculaire global. Ce fait, déjà bien établi dans l'étude de Framingham. La pathologie cardio-vasculaire est avec l'ostéoporose un des problèmes de santé favorisés par la carence oestrogénique post-ménopausique. [1]-[56]

Les maladies cardiovasculaires sont la conséquence de l'athérosclérose, en particulier au niveau des coronaires, ce qui vous expose à un risque d'infarctus du myocarde. [48]

L'augmentation de l'incidence des maladies coronariennes chez la femme ménopausée est sous-tendue par un certain nombre de perturbations, elles-mêmes liées à la carence oestrogénique :

- Perturbations métaboliques avec majoration du cholestérol total et de la fraction LDL qui représente le mauvais cholestérol, augmentation de la résistance à l'insuline et des triglycérides. [12]

Certains facteurs de la coagulation se modifient dans le sens d'une hypercoagulabilité. [48]

- Altérations directes de la paroi vasculaire : modifications de la résistance artérielle avec augmentation de la pression sanguine artérielle; dysfonctionnements endothéliaux. Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès chez les femmes surtout en post-ménopause. [12]- [109]

5.3.3. Altération des fonctions cognitives

La carence oestrogénique après la ménopause est suspectée comme étant à l'origine d'une dégradation des fonctions cognitive (capacité de mémorisation, performances verbales et raisonnement abstrait) et pourrait jouer un rôle dans la survenue de la maladie d'Alzheimer. [12]

6. Traitement de la ménopause

6.1. Traitement hormonal substitutif

Le traitement hormonal de la ménopause, longtemps appelé traitement hormonal substitutif, il est apparu dans la première moitié du vingtième siècle, consiste à administrer des estrogènes chez une femme ménopausée dans le but de contrebalancer les effets de la carence estrogénique. [128]-[33]

Aujourd'hui, 15-20 % des femmes prennent THM, 40 % entre 50 et 55 ans mais 50 % abandonnent dans les 2 ans. [129]

La dose efficace ainsi que la durée du traitement doivent être réévaluées régulièrement. Il est donc essentiel de bien identifier les avantages et les inconvénients du THM afin d'adapter nos conseils vis-à-vis des femmes ménopausées. [127]-[129]

6.1.1. Les objectifs du traitement

Le THM peut être proposé à toutes les femmes présentant un syndrome climatérique, après une information précise et adaptée sur les avantages, les inconvénients et les risques éventuels (balance bénéfices/risques). On aura au préalable vérifié l'absence de contre-indications de ce type de traitement substitutif. Il a pour objet d'éviter les effets secondaires de la carence hormonale. [127]-[129]

6.1.2. Les principaux effets bénéfiques

- Prévention ou traitement des complications à court et moyen termes : bouffées de chaleur, atrophie vaginale, troubles de l'humeur, troubles de la trophicité vaginale. [129]
- Prévention des complications à long terme :
 - Ostéoporose : diminution de 50 % des fractures ostéoporotiques. [129]
 - Risque cardiovasculaires : l'effet du THM est, depuis l'étude de WHI, contestée en prévention des risques cardiovasculaires. [129]
 - Troubles cognitifs : diminution probable de l'incidence de la maladie d'Alzheimer. [129]

6.1.3. Les risques de THM

❖ L'infarctus du myocarde

Le THM n'est pas indiqué pour la seule prévention de l'infarctus du myocarde, en particulier si la femme présente déjà des lésions d'athérosclérose ou lorsqu'elle est à distance de la ménopause (plus de 10 ans). Néanmoins, les données les plus récentes indiquent qu'un THM pris précocement après la ménopause aurait un effet favorable en prévention primaire du risque d'infarctus. [48]

❖ Cancer de l'endomètre (utérus)

C'est un cancer relativement fréquent en période post-ménopausique, les estrogènes, lorsqu'ils sont donnés seuls, augmentent le risque de cancer de l'endomètre. [82] - [48] L'adjonction d'un progestatif doit donc être systématique, au minimum 12 jours par mois, il peut être conseillé une échographie de surveillance de l'endomètre après 5 ans de THM. [48]

❖ Cancer de l'ovaire

En 2015, une analyse montre une augmentation du risque de cancer de l'ovaire associé au THM. Le sur-risque est évalué à 1 cas supplémentaire pour 10 000 femmes par année de THM. Il n'a pas été observé dans l'étude WHI pour 5 ans de traitement. Il faut consulter en cas de troubles digestifs nouveaux, d'aggravation d'une constipation ou de douleurs pelviennes, que ce soit avec ou sans THM. [48]

❖ Cancer du sein

Le THM ont des mécanismes pour expliquer l'augmentation du risque de cancer du sein sont : L'accroissement de la prolifération des cellules épithéliales mammaires et l'augmentation de la densité mammaire. En effet, il est formellement démontré que ce sur-risque augmente pour une durée d'utilisation supérieure à 5 ans ainsi que avec la durée du traitement. [126]-[82]

Le sur-risque de cancer du sein semble lié aux progestatifs, en association avec les estrogènes, la progestérone micronisée ne paraît pas augmenter le risque de cancer du sein, à la différence des progestatifs de synthèse. [126]

Une instauration précoce du traitement après le début de la ménopause (< 5 ans) semble associée à un risque accru, et le risque est d'autant plus importante que la durée de traitement est longue. Ce risque se normalise 2 à 5 ans après l'arrêt du traitement. [126]-[48]

6.2. Mesures hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques des femmes ménopausées ont un rôle important dans la prévention des complications ostéoporotiques et cardiovasculaires. [127]

Dans tous les cas, il faut recommander une bonne hygiène de vie avec :

- des activités physiques régulières (30 à 45 mn de marche rapide par jour). [132]

Le yoga a été émis comme une alternative thérapeutique pour soulager ces complications (des études indiquent que les femmes sédentaires risquent plus d'avoir des C en comparaison avec des femmes qui font régulièrement de l'exercice). [102]

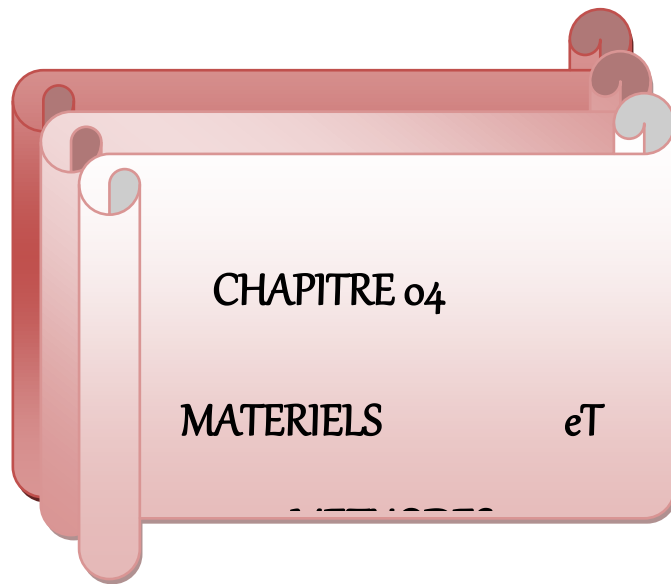
- une alimentation équilibrée (1200 à 1500 mg/jour de Ca⁺⁺ et vitamine D). [132]

En plus consommer une grande quantité du lait, des produits laitiers et doit continuer à manger des aliments riches en protéines et en minéraux essentiels. [58]

La vitamine E, quelquefois appelé « vitamine de la ménopause » est l'un des moyens pour réduire les symptômes de la ménopause (réduction du nombre de bouffées de chaleur).

[102]

L'AG oméga 3 est aussi un moyen pour la réduction du nombre de bouffées de chaleur (500 mg d'oméga 3 trois fois par jour). [102]



CHAPITRE 04

MATERIELS

eT

1. Matériels biologiques

1.1. Objectif

Notre travail a pour l'objectif :

❖ Identification des facteurs de risque et les complications du diabète de type 1 par l'analyse de quelques paramètres biochimiques (glycémie, l'hémoglobine glyquée, créatinine, cholestérol total, triglycéride, HDL), hématologique (FNS) et les paramètres physiopathologiques tel que l'hypertension artérielle, ainsi que la chimie des urines (acétonurie et glucosurie).

❖ Détermination des signes cliniques qui accompagnent la ménopause et les différentes complications qui touchent les femmes diabétiques ménopausées.

1.2. Population et lieu d'étude

Notre étude a été réalisé du 06-02-2018 jusqu'au 17-04-2018 dans la wilaya de Tebessa au niveau du :

➤ Service de médecine interne et de laboratoire central de l'Etablissement public de santé hospitalière (EPSH) « **Bouguerra Boulaares – Bekkaria** ».

➤ Laboratoire de la maison diabétique – **Skanska**.

➤ Laboratoire de l'établissement public de santé de proximité (EPSP) et maison diabétique à **Bir Ater et Cheria**.

Cette étude a porté sur 200 sujets (femmes ménopausées) dont 100 diabétiques de type 1 et 100 sujets témoins.

1.2.1. Sujets d'étude

Dans la présente étude sont inclus les patientes diabétiques de type 1 (femmes ménopausées 47ans aux 75ans).

L'échantillon est constitué à partir des malades venus de différentes cités de la wilaya de Tebessa consultant au niveau de l'établissement hospitalière de Bouguerra Boulaares et au niveau de maison diabétique.

1.2.2. Sujets témoins

Notre sujet témoin sont les patientes non diabétiques (femmes ménopausées 39 aux 76 ans).

1.2.3. Support des données

Les informations et les renseignements cliniques ou biologiques ont été obtenues par l'interrogatoire des malades afin d'accomplir les questionnaires préétablis.

Des prélèvements sanguins avec des mesures anthropométriques (poids, taille, TA) ont été effectués. Par ailleurs, on a procédé à une enquête auprès des patientes, (Questionnaire voir annexe).

Des analyses biochimiques et hématologique ont été principalement effectuées au niveau de laboratoire d'analyses de l'hôpital et maison diabétique.

2. Méthodes

2.1. Prélèvement sanguin

Pour réaliser un dosage des paramètres biochimiques des patients, nous avons faire des prélèvements sanguins des patientes et des témoins enquêtées. Pour chacune :

Le prélèvement sanguin a été fait le matin à jeun par ponction veineuse au pli du coude.

Le sang prélevé est recueilli dans un tube sec ou héparine sur l'anticoagulant (fluorure-héparine ou héparine de Lithium), afin de récupérer le sérum à partir duquel des dosages sériques des paramètres biochimiques : glycémie, la créatinine, de cholestérol total, HDL et triglycérides, ou dans un tube EDTA pour les paramètres hématologique : FNS.

« Il est conseillé d'éviter le traitement des échantillons hémolysés ou contaminés ».

2.2. Traitement des échantillons

Le sang dans les tubes sec ou héparines est d'abord centrifugé dans une centrifugeuse (Centrifugeuse de paillasse, la marque : DCS – 16 RTV) pendant 10 minutes à 3000 tours par minute jusqu'à la séparation du sang en deux phases.

Pour les paramètres biochimiques, la lecture des résultats des échantillons traités se fait à l'aide d'automate (spectrophotomètre) de marque : mindray - BS 200 (Figure 20) où l'appareil donne directement la valeur des paramètres biochimiques sans préciser la densité optique (dans l'EPSH), et dans le laboratoire de la maison diabétique la valeur obtenue à l'aide d'un spectrophotomètre de marque : Biochrom - Libra S6 avec précision de la densité optique (Figure 21). Pour les parametre hématologique, nous avons utilisé un appareil (automate) de type : mythic 18 (figure 22).

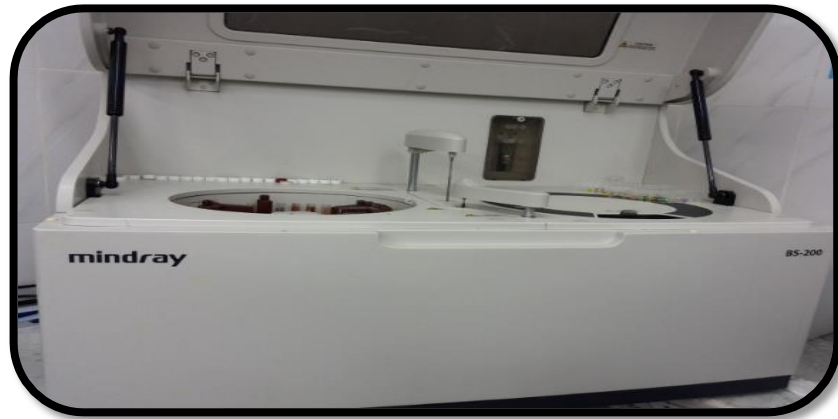


Figure 20 : Automate (Photo personnelle)



Figure 21: spectrophotomètre (photo personnelle)



Figure 22 : Hémogramme (Photo personnelle)

3. Paramètres Anthropométrique

3.1. Mesure de tension artérielle

La pression artérielle, ou tension artérielle, correspond à la pression exercée par le sang, pompé par le cœur contre les parois des artères, elle représente la force qui permet de faire circuler le sang à travers tous les organes.

La tension artérielle est une mesure qui permet de surveiller deux rythmes (la pression systolique, qui correspond à la contraction cardiaque, et la pression diastolique, correspond à la période entre deux contractions cardiaques).

La tension de patientes atteintes le diabète et les témoins est mesuré à l'aide d'un tensiomètre (brassard + stéthoscope) dans notre étude.

Le brassard serre le bras au niveau de la pliure du coude de la main gauche, où le bout du stéthoscope est placé, et la tension artérielle est mesurée.

La tension artérielle augmente avec l'âge et capable d'augmenter le risque cardiovasculaire.

3.2. Taille et Poids

La mesure de la taille et le poids ont été faites à l'aide d'un pèse personne mécanique (SCALE MED) d'une capacité de 0 à 150 kg, avec une toise (Règle verticale graduée, le long de laquelle glisse un curseur pour mesurer la taille des femmes).

3.3. IMC

L'indice de la masse corporelle est un outil permettant d'évaluer la corpulence d'une personne. Cet indice est surtout utile pour mettre en évidence l'augmentation des facteurs de risques telques surpoids et l'obésité chez les personnes atteintes le DT 1.

Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m^2 .

Selon l'OMS, il existe différentes classe d'IMC.

Tableau 05 : Classe de l'IMC selon l'OMS.

IMC (Kg/m^2)	Classe
[16.5 – 18.5[Maigreur
[18.5 – 25[Corpulence normale
[25 – 30[Surpoids
[30 – 40[Obésité
Plus de 40	Obésité massive ou morbide

4. Paramètres quantifiables

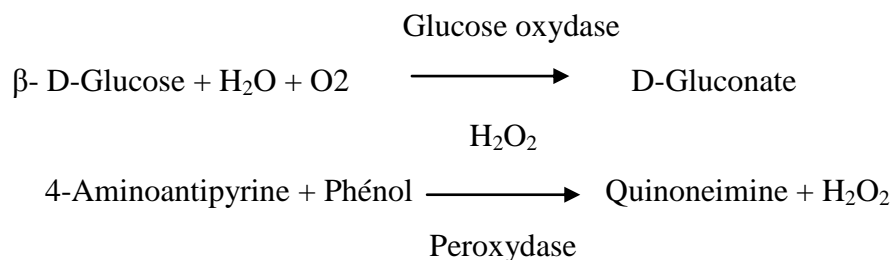
4.1. Paramètre glucidique

4.1.1. Dosage du Glucose (glycémie)

✚ Principe de la méthode

Le glucose est oxydé en D-gluconate par le glucose oxydase, avec la formation de Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). En présence de Peroxydase, un mélange de Phénol et 4-aminoantipyrine est oxydé par H₂O₂ pour former un complexe quinoneimine rouge dont l'intensité de coloration est proportionnelle à la concentration de glucose trouvé dans l'échantillon.

La réaction est la suivante :



✚ Réactifs

Réactifs (**Kit Cromatest**) pré à l'emploi et conservé à 2-8°C.

Tableau 06 : Réactifs de dosage de glucose.

Calibrant	Glucose	1 g/L (5.55 mmol/L)
Réactif 1	Tampon phosphate Phénol Glucose oxydase Peroxidase 4Aminoantipyrine (AAP)	100 mmol/l Ph 7,5 5 mmol/L > 10 KU/L > 2KU/L 0,5 mmol/L

✚ Echantillons

- Sérum ou plasma héparine, non hémolysé.
- Le glucose dans le sérum ou le plasma est stable 24 heures jours à 2-8°C.

✚ Procédure

1. Conditions de test:

Longueur d'ondes 500 nm (±20 nm)

Cuvette 1 cm d'éclairage

Température..... 37°C

2. régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.

3. pipeter dans des tubes :

Tableau 07 : Mode opératoire de dosage de la glycémie.

Tubes	Blanc	Echantillon	Standard
Réactif (ml)	1	1	1
Echantillon (µl)	--	10	--
Standard (µl)	--	--	10

4. Mélanger et laisse les tubes 10 mn dans la température ambiante ou 5 mn à 37°C.

5. Lire l'absorbance (A) de l'échantillon et standard à 500 nm contre le blanc de réactif.

La couleur est stable au moins 2 heures, protégé de la lumière.

✚ Calcul

$$(A) \text{ Echantillon} / (A) \text{ Standard} \times C (\text{Standard}) = \text{mg/dL glucose}$$

✚ Valeurs normales

Adulte 0.7 – 1.05 g/L

4.1.2. HbA1c

La détermination de l'hémoglobine glyquée apporte des informations concernant le contrôle à long terme, des patients diabétiques. La concentration de cette protéine érythrocytaire est conditionnée par la glycémie moyenne sur une période de semaine. Par conséquent, les fluctuations ponctuelles de taux de glucose dans le sérum n'influent pas sur cet essai.

✚ Réactifs

Réactifs (kit QUIMICA CLINICA APLICADA S.A.) sont prêts à l'emploi et conservés à 2 – 8°C.

Tableau 08 : Réactifs de dosage de HbA1c.

Réactif A (glycohémoglobine)	Résine tamponnée	100 ml
Réactif B (glycohémoglobine)	Réactif lysant	50 ml
Glycohémoglobine étalon	Etalon (poudre)	1ml
Préparation de Etalon = Etalon + 1 ml eau distillée		

✚Echantillons

- Plasma EDTA, non hémolysé (centrifugation à 2000 tours par minute pendant 10 minutes).
- Stable 1 heures à 2-8°C (à l'abri de la lumière).

✚Procédure

1. Conditions de test:

Longueur d'ondes 415 nm

Cuve 1 cm d'éclairage

Température..... 37°C

2. régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.

3. pipeter dans des tubes :

A. Préparation de l'hémolysat

1. Verser 500 µl de réactif lysant (B) dans un tube à essai.
2. Ajouter 100 µl de sang à analyser (Etalon ou control).
3. Mélanger et incuber pendant 5 min à température ambiante.

B. Séparation de l'HbA1

1. Homogénéiser correctement la suspension de résine tamponnée (Réactif A) et dans un tube à essai verser 3000 µl (chaque fois homogénéiser bien le réactif).
2. Ajouter 100 µl de l'hémolysat.
3. Mélanger la suspension obtenue pendant 5 min.
4. Centrifuger pendant 10 minutes à environ 2000 tours par min.
5. Mesurer l'absorbance par l'utilisation de surnageant (Abs 1).

C. Hémoglobine totale

1. Verser 20 µl de l'hémolysat dans un tube à essai.

2. Ajouter 5000 µl d'eau distillée et mélanger vigoureusement.
3. Mesurer l'absorbance totale (Abs T).

✚ Calcul

Calculer la valeur du rapport :

$$C \text{ Etalon} = \text{Abs1} / \text{AbsT}$$

$$C \text{ Echantillon} = \text{Abs 1} / \text{AbsT}$$

$$\text{HbA1c \%} = C \text{ Echantillon} / C \text{ Etalon} \times 10$$

✚ Valeurs normales

Patient non diabétique 4 à 6.3 %

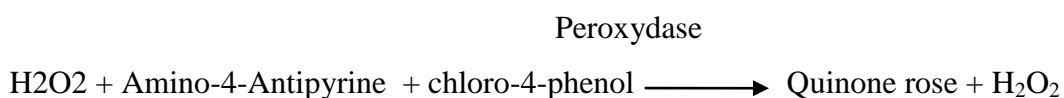
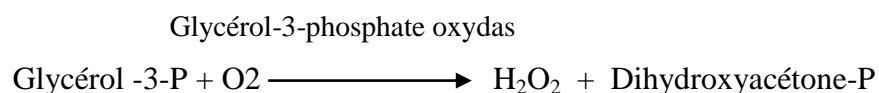
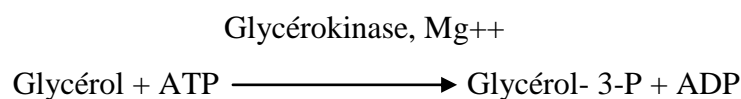
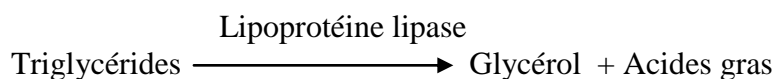
Patient diabétique non contrôlé $\geq 8\%$

4.2. Paramètre lipidique

4.2.1. Dosage de Triglycérides

✚ Principe (Méthode colorimétrique enzymatique (GPO-PAP))

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes :



✚ Réactifs

Les réactifs (**Biomagreb**), Stable à 2-8°C.

Tableau 09 : Réactifs de dosage de Triglycéride

R1 (Solution tampon)	Tampon pipes Chloro-4-phéol	pH=7.2 50mmol/l 2 mmol/l
R2 (enzymes)	Lipoprotéine lipase Glycéro kinase Glycérol 3-p-Oxydase Peroxydase Amino-4-antipyrine ATP	150000U/l 800 U/l 4000 U/l 440 U/l 0.7 mmol/l 0.3 mmol/l
R3 (Standard)	Standard glycerol (en trioléine)	200mg/dl 2g/l 2mmol/l
Réactif de travail	Dissoudre R2 (lyophilisat) avec un flacon de tampon R1	

Echantillon

- Sérum ou plasma recueilli sur héparine.
- Les triglycérides sont stable dans le sérum 3 jours à 2-8° C.

Procédure

1. Conditions du test

Longueur d'onde..... 505 nm (490-550)

Cuve 1 cm d'épaisseur

Température 37° C

2. Ajuster le zéro de spectrophotomètre sue le blanc réactif.

3. Pipeter dans les tubes

Tableau 10 : Mode opératoire de dosage de Triglycéride.

Tubes	Blanc	Standard	Echantillon
Echantillon (µl)	--	--	10
Standard (µl)	--	10	--
Réactif de travail (ml)	1	1	1

4. Mélanger et lire les absorbances après incubation de 5 minutes à 37°C ou 10 minutes à température ambiante (la coloration est stable 30 min).

✚ Calcul

$$A (\text{Echantillon} / A (\text{Standard}) \times C \text{ Standard} = \text{Triglycérides g/L}$$

✚ Valeurs normales

Femme 0.4 – 1.40 g/L

Homme 0.6 – 1.65 g/L

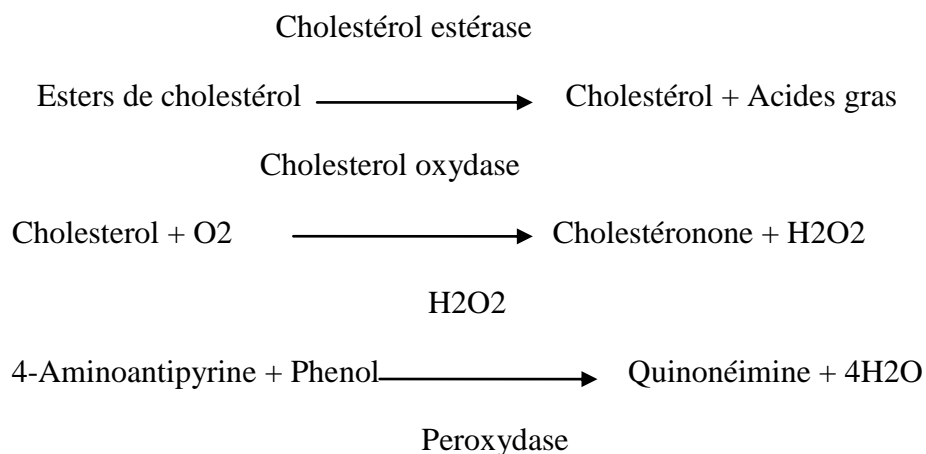
4.2.2. Dosage de cholestérol (Méthode enzymatique colorimétrique)

Le dosage de cholestérol total dans le sérum nécessite l'usage de 3 enzymes :

Cholestérol estérase, Cholestérol oxydase et Peroxydase et en présence de H₂O₂ et un mélange de 4-Aminoantipyrine et phénol pour former un quinoneimine.

La concentration de quinoneimine est proportionnelle à la concentration de cholestérol dans l'échantillon.

Les réactions enzymatiques sont :



✚ Réactifs

Les réactifs (**Cromatest**) sont prêts à l'emploi et stable à 2 - 8 °C.

Tableau 11 : Réactifs de dosage de cholestérol.

R1 (Monoreagent)	Pipes Sodium Chlorate Cholesterol esterase Cholesterol oxydase Peroxydase Amino-4-antipyrine Phénol Tensioactives	pH = 7	200 mmol/l 1 mmol/l > 250 U/l > 250 U/l > 1 KU/l 0.33 mmol/l 4 mmol/l 2 g/l
CAL (Cholesterol standard)	Cholestérol	200 mg/dl (5.18 mmol/l)	
R3 (standard)	200 mg/dl	2 g/l	5.17 mmol/l

✚Echantillons

- Sérum ou plasma héparine ou EDTA, non hémolysé.
- Le cholestérol dans le sérum ou le plasma est stable 5 jours à 2-8°C et quelques mois à -20°C.

✚Procédure

1. Conditions de test:

Longueur d'ondes 500 nm (± 10)

Cuvette 1 cm d'éclairage

Température..... 37°C

2. régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.

3. pipeter dans des tubes :

Tableau 12 : Mode opératoire de dosage de cholestérol.

Tubes	Blanc	Echantillon	Standard
R1 (Réactif de travail) ml	1	1	1
Echantillon (µl)	--	10	--
Standard (µl)	--	--	10

4. Mélanger et incuber les tubes 10 minutes dans la température ambiante ou 5 minutes à 37°C.

5. Lire l'absorbance de l'échantillon et standard à 500 nm contre le blanc réactif.

La couleur est stable au moins 30 minutes, protégé de la lumière.

✚ Calcul

$$A (\text{Echantillon}) / A (\text{standard}) \times C \text{ standard} = \text{g/L cholesterol total}$$

✚ Valeurs normales

1.4 – 2.20 g/L

4.2.3. Dosage d'HDL cholestérol

✚ Principe

Les lipoprotéines VLDL et de faible densité LDL contenus dans l'échantillon, précipités en présence de phosphotungstate et d'ions magnésium. Le surnageant obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines HDL dont le cholestérol est dosé par le réactif cholestérol enzymatique.

✚ Echantillon

- Sérum ou plasma héparine.
- Le cholestérol HDL est stable 7 jours à 2 - 8° C.

✚ Réactifs

Les réactifs (**Kit BioSystems**) sont prêts à l'emploi et conservés à 2-8°C.

Tableau 13 : Réactifs de dosage de Cholestérol HDL.

Réactif A (Cholestérol HDL A)	Phosphotungstate Chlorure de magnésium	0.4 mmol/L 20 mmol/L
Réactif B (Cholestérol HDL B)	Phosphate Cholesterol esterase Cholesterol oxydase Peroxydase 4-Aminoantipyrine Cholate sodique Dichlorophénolsulfonate	35 mmol/L > 0.2 U/mL > 0.1 U/mL > 1 U/mL 0.5 mmol/L 0.5 mmol/L 4 mmol/L Ph 7.0
Etalon de cholestérol HDL	Cholestérol	15 mg/dL

✚ Procédure

A. Précipitation

1. 500µl du réactif (HDL A) est rajouté au 100 µl du sérum.
2. Agiter et placer pendant 10 minutes à température ambiante.
3. centrifuger à un minimum de 4000 tours/ minute pendant 10 minutes.
4. Recueillir le surnageant.

B. Colorimétrie

5. Placer le réactif B pendant quelques minutes à température ambiante.
6. Pipeter dans des tubes à essai :

Tableau 14 : Mode opératoire de dosage de Cholestérol HDL.

Tubes	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif B (ml)	1	1	1
Surnageant (µl)	--	--	50
Etalon de cholestérol HDL (µl)	--	50	--

7. Bien agiter et incubé les tubes pendant 30 minutes à température ambiante ou pendant 10 minutes à 37°C.
8. Lire l'absorbance de l'étalon et de l'échantillon face au blanc à 500 nm.
La couleur est stable au moins 30 minutes.

✚ Calcul

$$A \text{ (Echantillon)} / A \text{ (Etalon)} \times C \text{ Etalon} = \text{g/L HDL cholestérol}$$

✚ Valeurs normales

>0.4 g/L

4.3. Paramètres hématologiques

❖ Formule Numérique Sanguine (FNS)

✚ Principe

FNS est l'étude quantitative et qualitative des éléments figurés du sang (globules rouges, blancs et plaquettes), mais il comprend également le taux d'hémoglobine.

Les résultats présentés par hémogramme.

✚ Valeurs normales

Globules rouge (GR)	3.8 - 5.8 * 10 ¹² Cellules/L
Globules Blanc (GB)	4 - 10 * 10 ⁹ Cellules/L
Plaquettes (PLT)	150 - 450 * 10 ⁹ Cellules/L
Hémoglobine (HGB)	11 - 17 g/dL

4.4. Paramètre de la fonction rénale

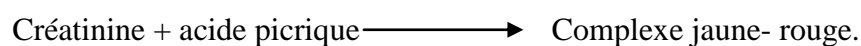
4.4.1. Dosage de la Créatinine

Le dosage s'effectue pour quantifier la créatinine dans le sérum humain.

✚ Principe (Méthode cinétique colorimétrique sans déproteïnisation)

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique.

La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine.



✚ Réactifs

Les réactifs (**Kit Biomagreb**) sont prêts à l'emploi et stable à 20 – 25°C.

Tableau 15 : Réactifs de dosage de Créatinine.

R1	Hydroxyde de sodium	1.6 mol/l
R2	Acide picrique	17.5 mmol/l
R3 (Standard)	Créatinine	2 mg/dl 20mg/l 176.8 µmol/l
Réactif de travail	(R1+R2)	

Echantillons

-Sérum ou plasma recueillis sur héparine.

Procédure

1. Conditions du test

Longueur d'onde 492 nm (490-510 nm)

Température 37 °C

Cuve 1 cm d'épaisseur

2. Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

3. Pipetter dans des tubes à essai :

Tableau 16 : Mode Opérateur de dosage de Créatinine.

	Standard	Echantillon
Standard (µl)	100	--
Echantillon (µl)	--	100
Réactif de travail (ml)	1	1

4. Mélanger et lire l'absorbance (A1) après 30 secondes et (A2) exactement après minute.

(Spectrophotomètre lire les 2 absorbances et donne le résultat final (A2 - A1))

Calcul

$$A (\text{Echantillon}) / A (\text{Standard}) \times C \text{ standard} = \text{mg/L Créatinine}$$

+ Valeurs normales

Sérum	7-14 mg/L
-------	-----------

4.4.2. Détermination de glycosurie et d'acétonurie**+ Procédure**

1. Immerger complètement les zones réactives de la bandelette de l'urine dans un tube sec contient les urines fraîches de patient ou de sujet sain.
2. Retirer immédiatement la bandelette.
3. Attendez 60 secondes pour la coloration de bandelette.
4. Les résultats obtenus par lecture comparative sur la boîte de chimie des urines.

5. Analyses statistiques

Des méthodes statistiques ont été faites pour le traitement des données.

Les traitements statistiques et graphiques de l'ensemble des résultats obtenus ont été réalisés avec les logiciels:

- MINITAB 13 FR
- Excel 2007



Notre étude s'est déroulée dans différentes régions de la wilaya de Tebessa : au service de la médecine interne de l'EPSH « Bougerra Boulaares-Bakaria » et EPSP « Bir-Ater » et maison diabétique « Skanska », « Chéria » et « Bir-Ater ». Cette étude a été réalisée à l'aide d'un questionnaire préétabli portant des paramètres biochimiques, hématologique et physiopathologiques. Les échantillons de cette étude sont des femmes ménopausées atteints le diabète type 1.

1. Informations générales

1.1. AGE

Le tableau ci-dessous représente la répartition des femmes ménopausées diabétiques et femmes ménopausées saines en fonction de leur âge.

Tableau 17 : Répartition des femmes ménopausées diabétiques et femmes ménopausées saines en fonction de leur âge.

Groupe	Femmes diabétique ménopausées N=100	Témoins N=100	T	P
Age	61.24±7.91	58.95±8.78	1.94	0.054

Aucune différence significative présentée entre les femmes diabétiques ménopausées et femmes saines, à partir de la comparaison entre les deux groupes en fonction de l'âge avec ($P > \alpha$) et ($\alpha = 0.05$).

1.2. AGE de ménopause

Le tableau ci-dessous présente la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de l'âge de ménopause.

Tableau 18 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées (témoins) en fonction de l'âge de ménopause.

Groupe	Femmes diabétique ménopausées N=100	Témoins N=100	T	P
Age	46.44±5.04	48.03±5.00	- 2.24	0.026*

A partir du tableau ci-dessus, une différence significative existe entre l'âge de ménopause des femmes diabétiques et l'âge de ménopause des femmes témoins avec ($P = 0.026$).

1.3. Age de ménopause et âge de diabète

La figure ci-dessous présente la relation entre l'âge de ménopause et l'âge de diabète chez les femmes diabétiques ménopausées.

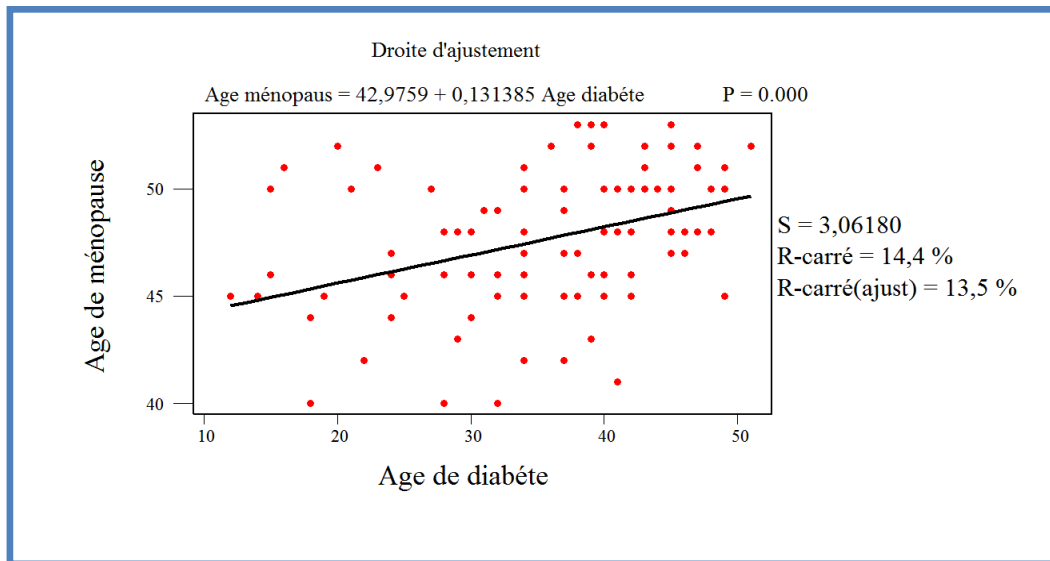


Figure 23: La relation entre l'âge de ménopause et l'âge de diabète chez les femmes diabétiques ménopausées.

A partir de la droite, nous observons qu'il existe une moyenne relation positive entre l'âge de ménopause et l'âge de diabète chez les femmes diabétiques ménopausées.

1.4. Les antécédents familiaux

La figure ci-dessous représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées selon la présence ou l'absence des antécédents familiaux.

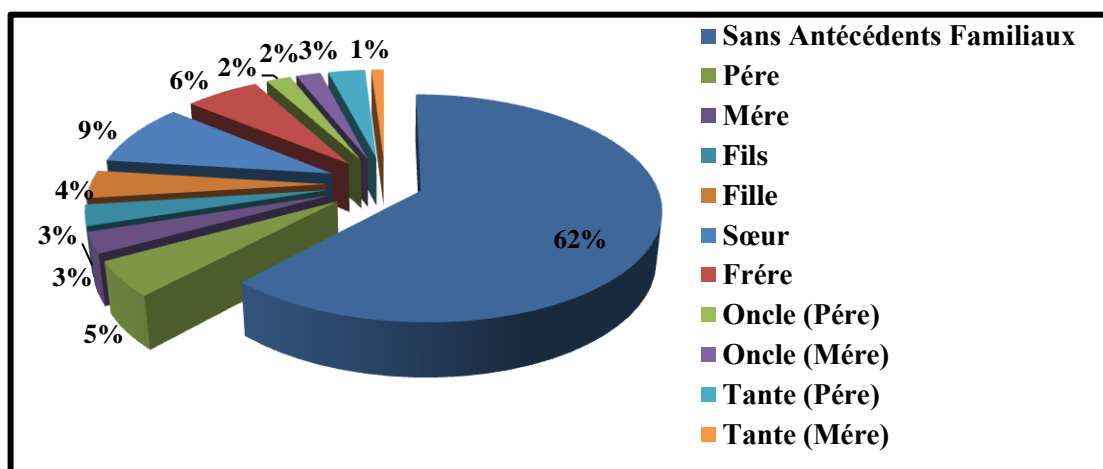


Figure 24 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées selon l'antécédent familial.

La répartition des antécédents familiaux de diabète type 1 est comme suit :

La répartition des antécédents familiaux de diabète était différente selon le degré et le lien de parenté.

✚ Lorsque l'un des deux parents est atteint du diabète type 1, le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 8% ; on a constaté que, si le père est diabétique, le risque d'avoir un enfant diabétique augmente (5%) par rapport à une mère diabétique (3%).

✚ Si le fils ou la fille sont diabétiques, le pourcentage est presque le même (3% et 4% respectivement).

✚ Le pourcentage est inférieur, si le frère est diabétique par rapport à une sœur diabétique (6% et 9% respectivement).

✚ Le risque de transmission de la maladie est le même si l'oncle paternel ou maternel sont diabétique (2%).

✚ Le risque de transmission de la maladie est supérieur si la tante paternelle (3%) par rapport à une tante maternelle (1%).

✚ Le pourcentage des femmes diabétiques sans antécédent familial DT1 est 62%.

1.5. Répartition des femmes diabétiques ménopausées selon les régions de Tébessa.

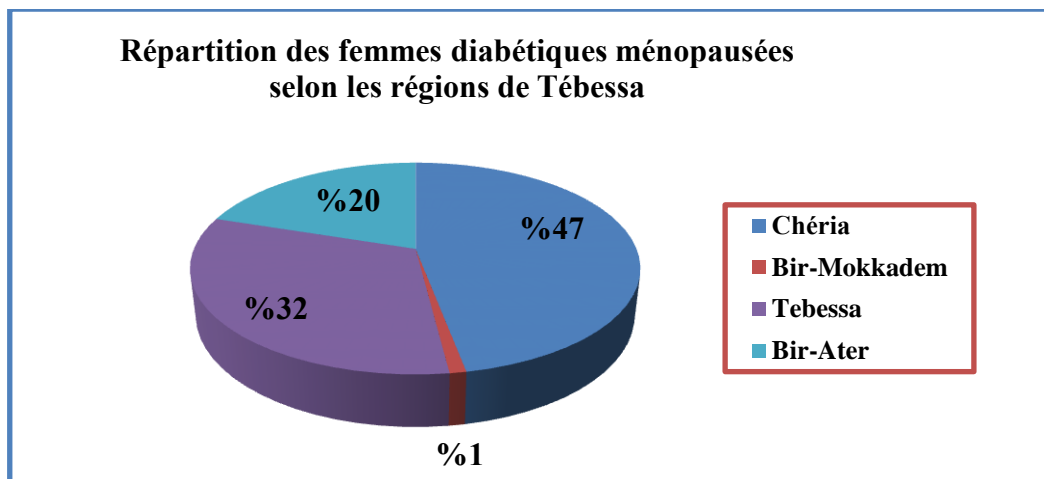


Figure 25 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées selon les régions de Tébessa.

La figure ci- dessus présente que :

✚ La région de Chéria occupe la première position avec pourcentage de 47% des femmes diabétiques ménopausées.

✚ Tebessa provient à la deuxième position avec 32%.

✚ La région de Bir-Ater avec un pourcentage de 20%.

✚ La région de Bir-Mokkadem avec un pourcentage plus faible 1% des femmes diabétiques ménopausées.

2. Examen physique

Nous avons faire des études comparatives de quelque paramètres physique (poids, taille et IMC) entre les femmes diabétiques ménopausées et les femmes ménopausée (témoins).

2.1. Poids

Le tableau ci-dessous représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes témoins en fonction de leur poids.

Tableau 19 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction du poids.

Groupe	Femmes diabétique ménopausées N=100	Témoins N=100	T	P
Poids	74.5±11.6	72.9±12.2	0.96	0.340

La comparaison entre les moyens du poids des femmes diabétiques ménopausées et femmes témoins montre qu'il n'y a pas une différence significative entre ces deux groupes avec (P = 0.34).

2.2. Taille

Le tableau ci-dessous représente la répartition des femmes ménopausées diabétiques et les femmes saines en fonction de la taille.

Tableau 20 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes témoins en fonction de la taille.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N=100	Témoins N=100	T	P
Taille	1.60±16.8	1.6255±4.48	- 1.46	0.145

Aucune différence significative n'a été observée entre la taille des deux groupes avec (P= 0.145) est présenté dans le tableau.

2.3. IMC

Le tableau suivant représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de l'indice de la masse corporelle.

Tableau 21 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes saines en fonction de l'IMC.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N=100	Témoins N=100	T	P
IMC	28.61±4.75	27.61±4.69	1.5	0.136

A partir de la comparaison de L'IMC de deux groupe, on constate qu'il n'existe pas une différence significative entre l'IMC des femmes diabétiques ménopausées et femmes témoins avec ($P = 0.136$).

2.4. Répartition des échantillons en fonction de différentes classes d'IMC.

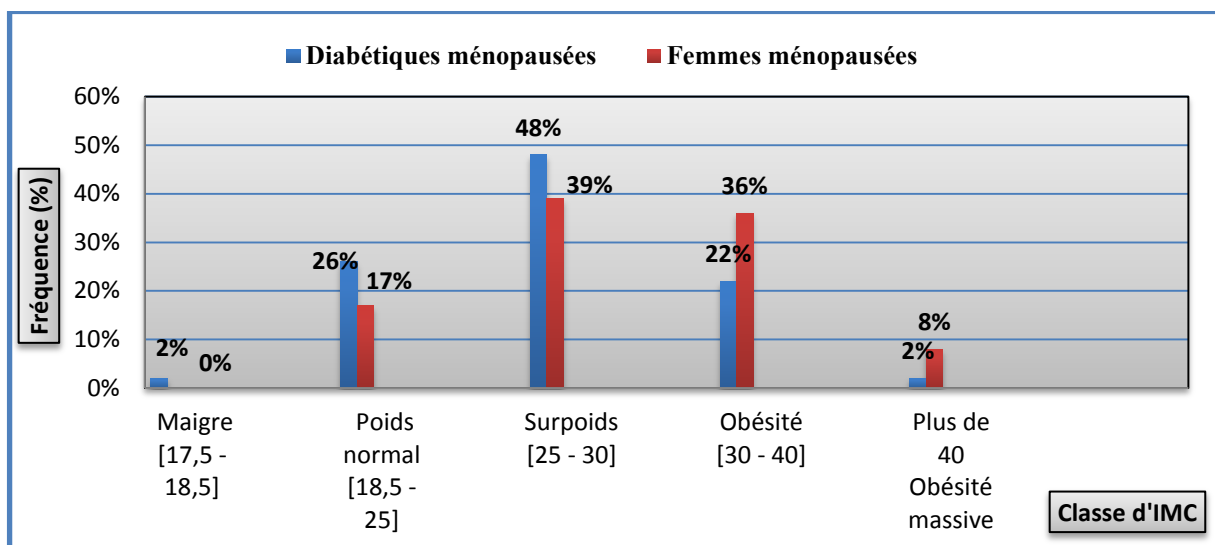


Figure 26 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de leur IMC.

Selon la répartition des deux échantillons en fonction de la classe d'IMC, on observe que :

- ✚ la plupart des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées sont en surpoids.

2.5. Hypertension artériel

Le tableau ci-dessous représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de TA.

Tableau 22 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées et témoins en fonction de TA.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N=100	Témoins N=100	Valeurs normale	T	P
TAS	12.79 ± 2.08	12.23±1.51	10 – 12	2.18	0.030*
TAD	6.95±1.12	7.31±1.42	6 - 8	-1.99	0.048*

A partir du tableau, on constate qu'il existe une différence significative entre les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées (témoins) selon les valeurs de TA systolique et diastolique (**P = 0.030** et **P = 0.048** respectivement).

3. Etude biologique

Les paramètres Biochimiques (Glycémie, HbA1c, Créatinémie, Cholestérolémie, TG et HDL) et hématologiques (FNS) ont été comparés entre les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.

3.1. Paramètres glucidiques

3.1.1. Glycémie

Les taux de glycémie entre les deux échantillons sont étudiés dans le tableau suivant.

Tableau 23 : Valeur moyenne de glycémie chez les femmes diabétiques ménopausées.

Groupe	Femmes diabétique ménopausées N=100	Témoins N=100	Valeur normal	T	P
Glycémie	2.36±1.09	0.975±0.193	[0.7 – 1.05]	12.50	0.000*

La comparaison entre les taux de glycémie chez notre échantillon montre la présence d'une différence significative (**P = 0.000***).

3.1.2. HbA1c

Le tableau ci-dessous présente le taux moyen d'HbA1c sauf chez 51 femmes diabétiques ménopausées.

Tableau 24 : Valeur moyenne d'HbA1c chez les femmes diabétiques ménopausées.

Groupe	Valeur normale	Femmes diabétiques ménopausées N=51
HbA1c	[4 - 6.3]	7.615 ± 1.662

Le taux d'hémoglobine glyquée chez notre sujet d'étude est supérieur à la valeur normale.

3.2. Paramètres de la fonction rénale

3.2.1. Créatinémie

Le tableau ci-dessous, représente la variation de la valeur moyenne de la créatinine entre les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.

Tableau 25: La variation de la valeur normale de la créatinémie chez les femmes diabétiques ménopausées et témoins.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N=100	Témoins N=100	Valeur normale	T	P
Créatinémie	10.59±3.05	9.82±2.03	[7 - 14]	2.08	0.039*

La comparaison entre les valeurs moyennes de la créatinémie montre qu'il y a une différence significative entre les femmes diabétiques ménopausées et les femmes ménopausées (Créatinine chez les diabétiques supérieurs par rapport aux témoins) avec ($P = 0.039$).

3.2.2. Acétonurie

La figure ci-dessous présente la distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction d'Acétone.

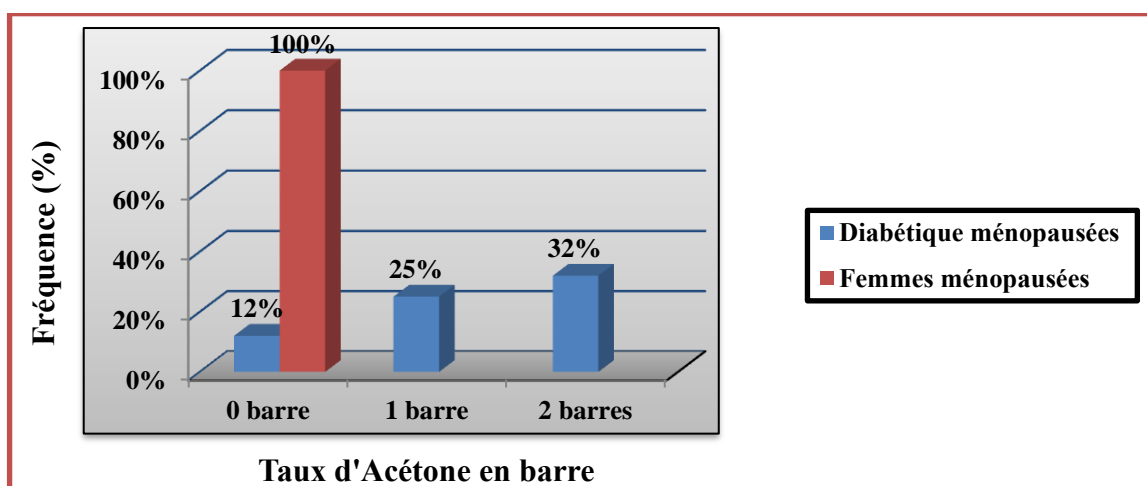


Figure 27 : Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de l'acétone.

L'histogramme ci-dessus montre que :

- ✚ Chez les femmes ménopausées n'existe pas d'acétone dans les urines.
- ✚ Chez les femmes diabétiques ménopausées, il y a inégalité dans la distribution de l'acétone ; 26% pour les diabétiques ont 0 barre, 48% ont 1 barre et 26% pour les diabétiques ont 2 barres.

3.2.3. Glycosurie

La figure ci-dessous présente la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de Glycosurie.

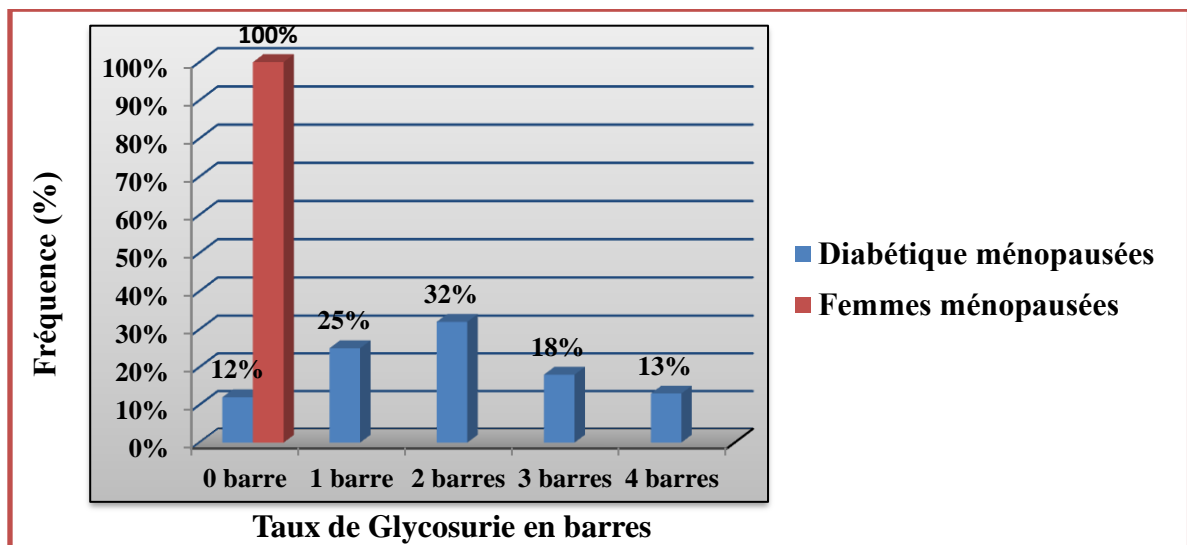


Figure 28: Distribution des femmes diabétiques ménopausées et Témoins en fonction de Glycosurie.

L'histogramme ci-dessus montre :

- ✚ L'absence totale de glucose dans les urines chez les femmes ménopausées.
- ✚ La présence de glucose de façon inégale dans les urines des femmes diabétiques ménopausées ; 12% (0 barre), 25% (1 barre), 32% (2barres), 18% (3 barres) et 13% pour les diabétiques ont 4 barres.

3.2.4. Acétonurie et Glycosurie

La figure ci-dessous représente la relation entre l'acétonurie et la glycosurie chez les femmes diabétique ménopausées.

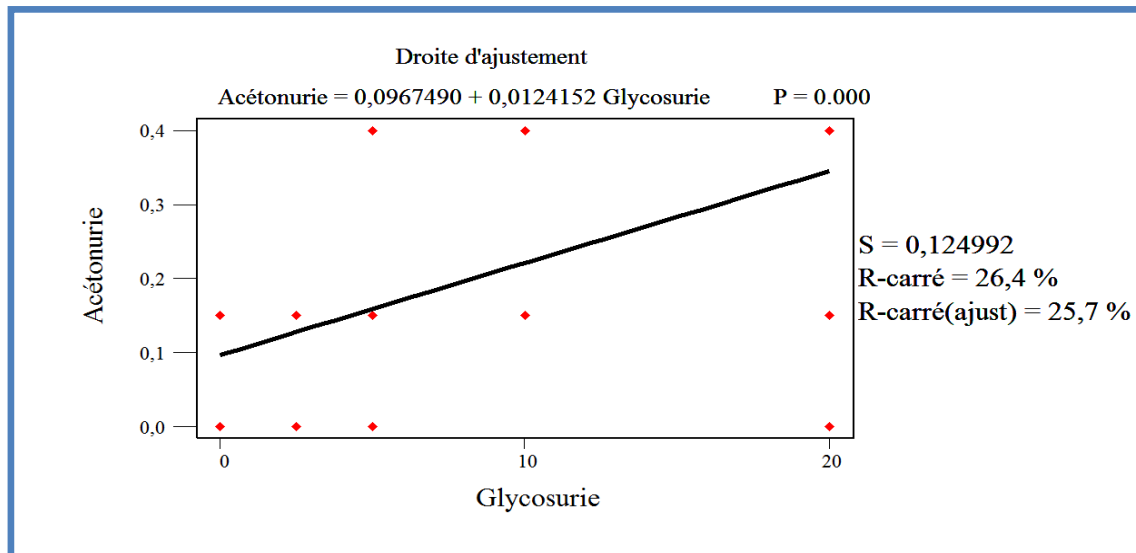


Figure 29 : La relation entre l'acétonurie et glycosurie chez les femmes diabétique.

A partir du graphique, nous observons qu'il existe une forte relation positive entre l'acétonurie et glycosurie chez les femmes diabétiques ménopausées.

3.3. Paramètres lipidiques

3.3.1. Cholestérol

Le tableau suivant présente la distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes témoins en fonction des taux de cholestérol.

Tableau 26 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction du taux de cholestérolémie.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N= 100	Ménopausées N= 100	Valeur normale	T	P
Cholestérolémie	2.017±0.585	1.836±0.486	1.4-2.2	2.37	0.019*

A partir du tableau ci-dessus, nous observons que le taux de cholestérol est significativement différent entre les deux groupes de notre étude (**P= 0.019**), avec une valeur moyenne chez les femmes diabétiques ménopausées supérieure par rapport aux témoins.

3.3.2. Triglycérides

Le tableau ci-dessous présente les variations de TG entre les sujets de notre étude.

Tableau 27 : Variation de la concentration de triglycérides chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N=100	Témoins N=100	Valeur normale	T	P
TG	1.435±0.683	1.236± 0.556	0.40-1.40	2.26	0.025*

Cette comparaison entre les femmes diabétiques ménopausées et les femmes ménopausées en fonction de la concentration de TG présente une différence significative entre les deux groupes, avec (**P = 0.025**).

3.3.3. HDL

Nous avons étudiés la variation de la concentration d' HDL sauf chez 46 femmes diabétiques ménopausées et 46 témoins.

Tableau 28 : Variation de la concentration d' HDL chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N=46	Témoins N=46	Valeur normale	T	P
HDL	0.3507±0.0899	0.42±0.125	>0.4	- 3.05	0.003*

A partir du tableau, on observe que chez les femmes diabétiques ménopausées la valeur moyenne d'HDL est significativement inférieure à celle des témoins, avec (**P = 0.003**).

3.3.4. Etude de la relation entre l'HbA1c et les différents paramètres biochimiques.

❖ HbA1c en fonction de glycémie

La relation entre HbA1c et la glycémie est étudiée chez 51 sujets et présentée dans la figure ci-dessous.

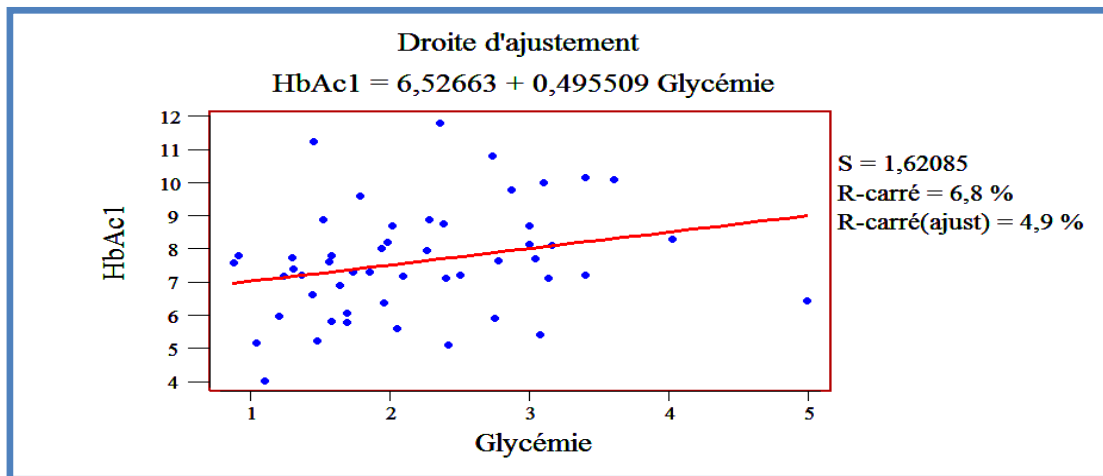


Figure 30 : Droite d'ajustement de relation des taux d' HbAc1 et glycémie.

L'analyse de la régression linéaire simple a permis de montrer qu'il y a une relation faible positive entre les taux de glycémie et HbA1c chez les femmes diabétiques ménopausées.

❖ HbAc1 en fonction de cholestérol

La figure ci-dessous représente la relation entre l'HbAc1 et le cholestérol chez 51 femmes diabétiques ménopausées.

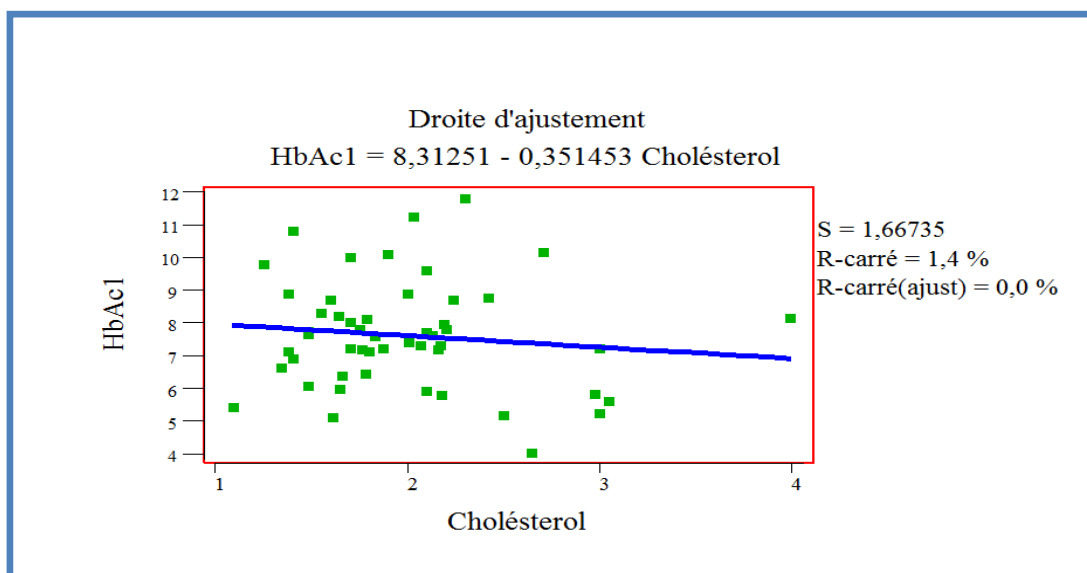


Figure 31 : Droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction de cholestérol.

Une faible corrélation négative est présentée par l'étude de régression entre les taux d'HbAc1 et le cholestérol chez les femmes diabétiques ménopausées.

❖ HbA1c en fonction de triglycéride

La figure ci-dessous représente la relation entre l'HbA1c et le cholestérol chez 51 femmes diabétiques ménopausées.

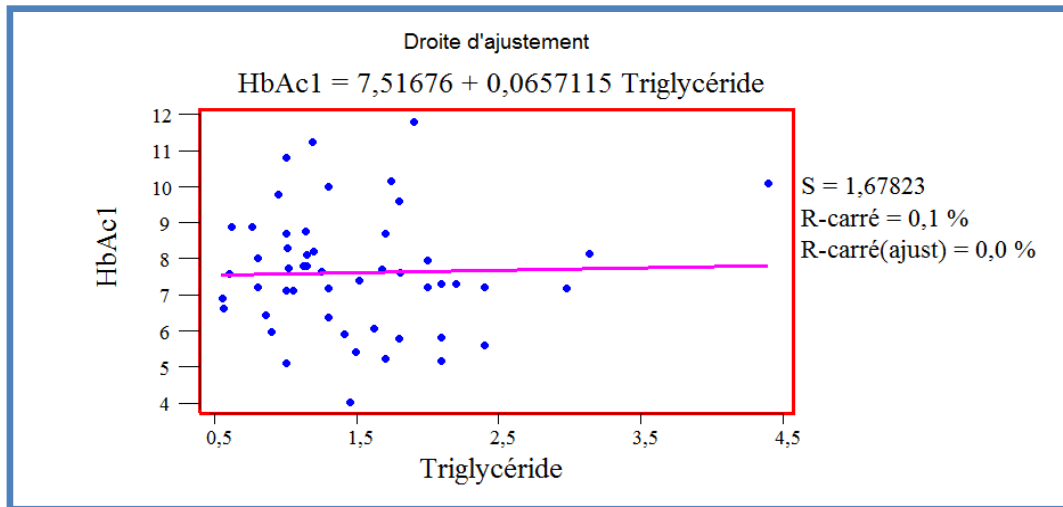


Figure 32 : Droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction de triglycéride.

A partir du graphique ci-dessus, on constate l'absence de relation entre les taux d'HbAc1 et triglycéride chez les femmes diabétiques ménopausées.

❖ HbA1c en fonction d'HDL

La relation entre HbA1c et HDL est étudiée chez 32 sujets.

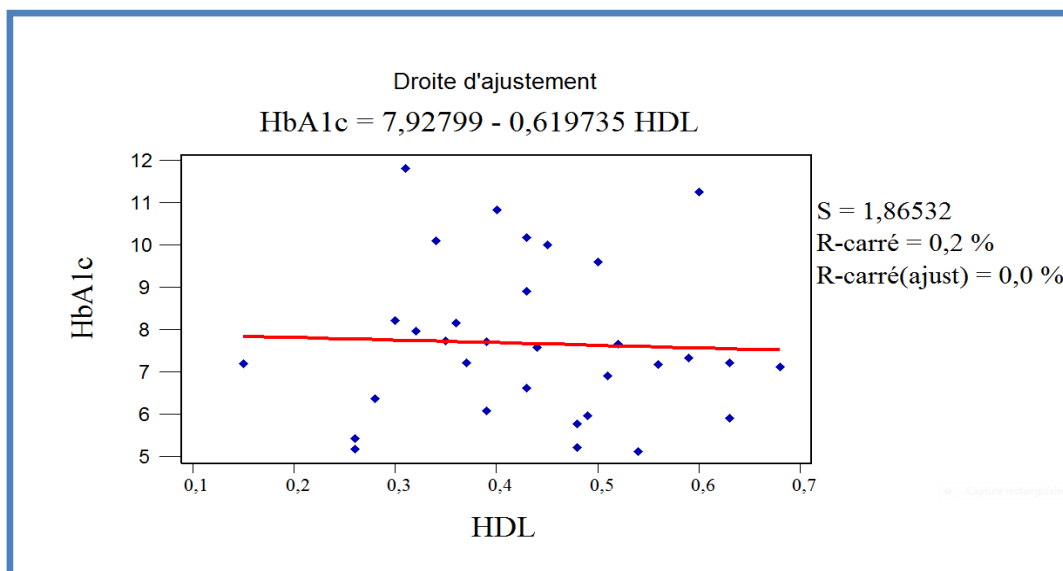


Figure 33 : Droite d'ajustement des taux d'HbA1c en fonction d' HDL.

L'étude de régression des taux d'HbA1c et HDL chez les femmes diabétiques ménopausées montre qu'il n'y a pas de corrélation.

3.3.5. Étude de la relation entre l’HbA1c et les variations dans les paramètres biochimiques (hypo, normale, hyper).

3.3.5.1. Variation glycémique et HbA1c

La Figure ci-dessous montre la relation entre l’HbA1c et la variation glycémique (hypoglycémie, normale et hyperglycémie) chez 51 femmes diabétiques ménopausées.

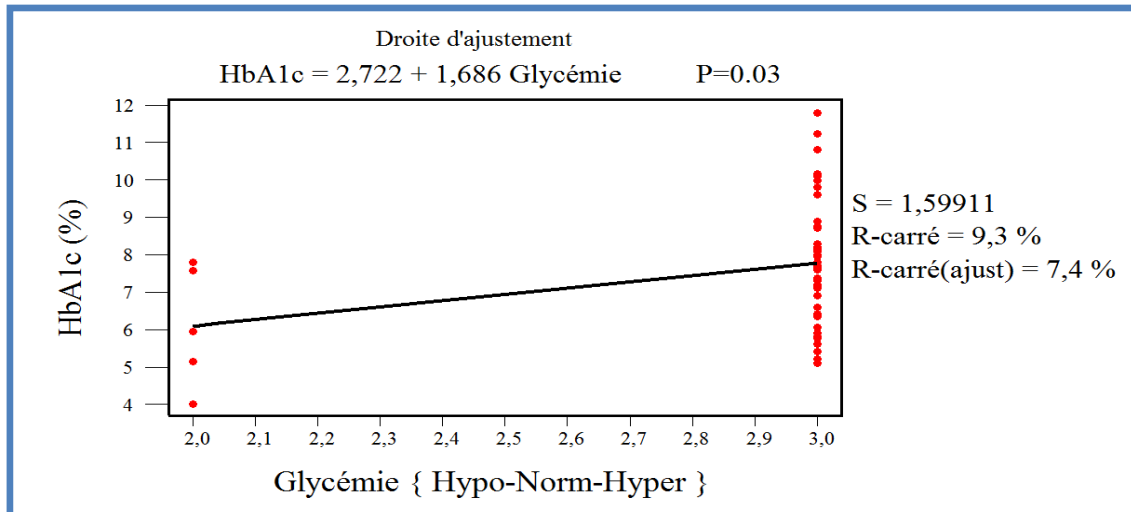


Figure 34 : La relation entre l’HbA1c et la variation des taux de glycémie.

A partir du droite, on observe une faible corrélation positive entre l’équilibre Glycémique et les taux d’HbA1c avec ($R = 3.04$).

3.3.5.2. Variation de la créatinine et HbA1c

La variation de la créatinine et HbA1c chez 51 femmes diabétiques ménopausées est présentée dans la figure ci-dessous.

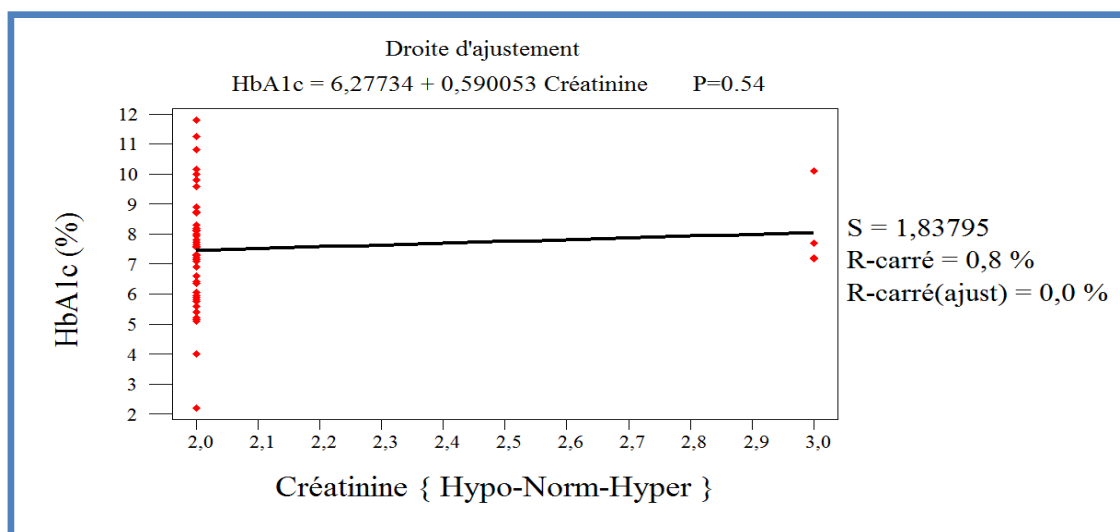


Figure 35 : La relation entre l’HbA1c et l’équilibre du taux de créatinine.

Aucune relation n'est constatée entre l'équilibre de Créatinine et le taux d'HbA1c avec ($R = 0.89$).

3.3.5.3. Variation de triglycéride et HbA1c

La figure ci-dessous présente la variation de triglycérides chez 51 femmes diabétiques ménopausées.

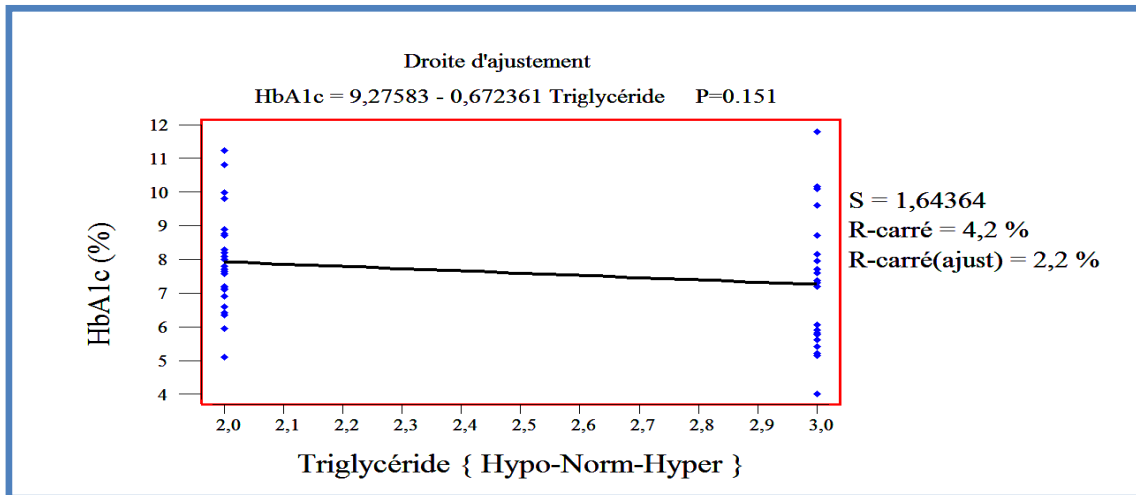


Figure 36 : La relation entre l'HbA1c et l'équilibre des taux de triglycéride.

Une faible corrélation négative est remarquée entre l'équilibre de Triglycéride et les taux d'HbA1c ($R = 2.49$).

3.3.5.4. Variation de cholestérol et HbA1c

La variation de cholestérol et HbA1c chez 51 femmes diabétiques ménopausées est présentée dans la figure ci-dessous.

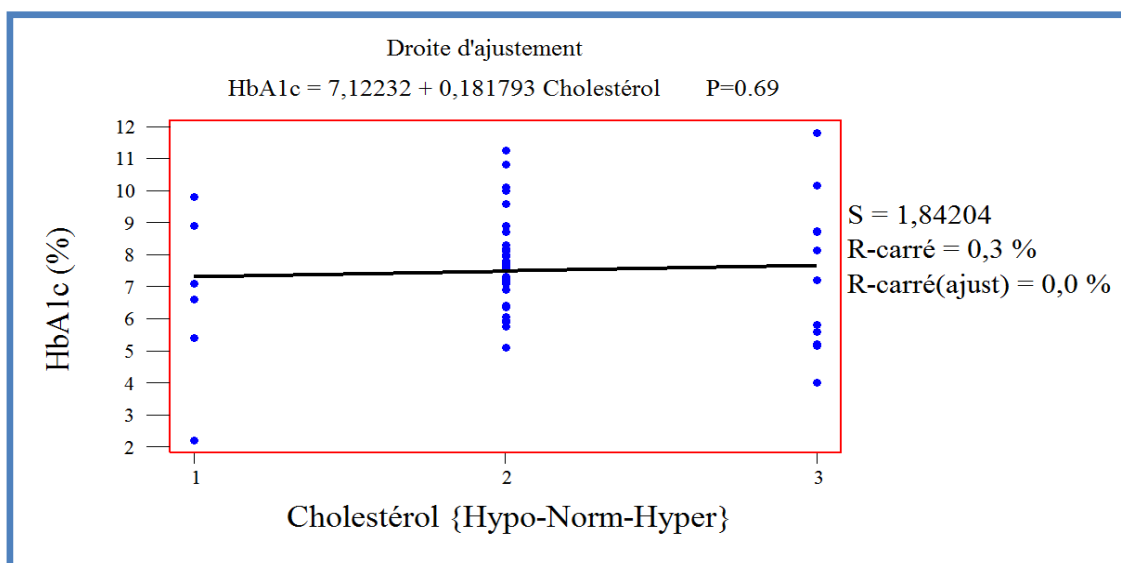


Figure 37 : La relation entre l'HbA1c et l'équilibre du taux de cholestérol.

A partir de la droite de régression ci dessus, aucune corrélation n'est constatée entre les taux de cholestérol et les valeurs d'HbA1c (**R= 0.54**).

3.3.5.5. Variation d'HDL et HbA1c

La figure ci- dessous montre la relation entre l'HbA1c et les variations d'HDL chez 32 femmes diabétiques ménopausées.

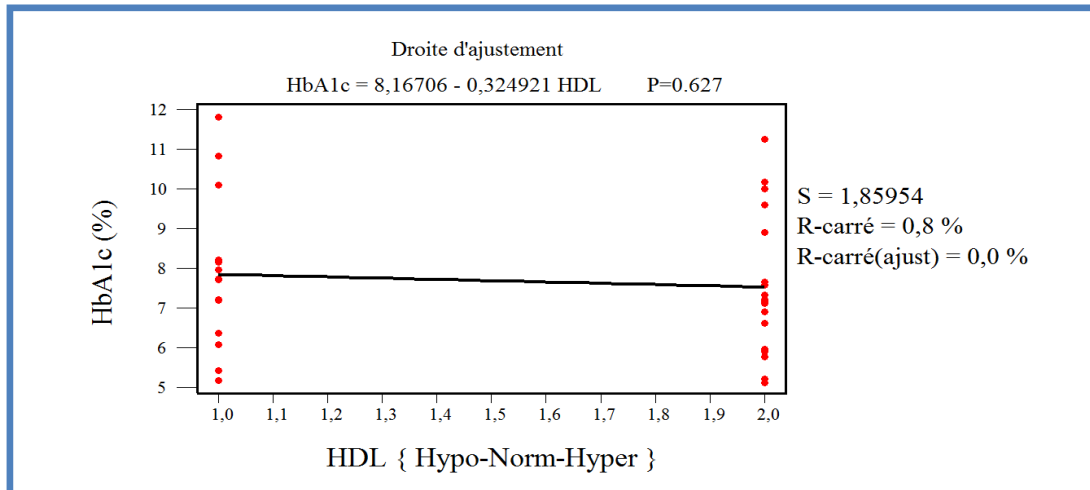


Figure 38 : La relation entre l'HbA1c et l'équilibre des taux d'HDL.

La figure ci-dessus montre qu'il n'y a pas de corrélation entre les taux d'HDL et l'équilibre d' HbA1c avec (**R=0.89**).

4. Paramètre Hématologique

4.1. FNS

Le tableau ci-dessous présente la variation de FNS entre les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.

Tableau 29 : Variation de nombres de globules rouge, globules blanc, hémoglobine et plaquettes entre les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.

Groupe	Diabétiques ménopausées N= 100	Ménopausées Témoins N=100	T	P
Globules Rouge 10^{12} Cellules/L	4.196±0.586	4.599±0.771	-4.16	0.000*
Globules Blanc 10^9 Cellules/L	7.29±2.46	6.49±1.88	2.57	0.011*
Hémoglobine (g/dL)	12.57±1.26	12.03±1.89	2.38	0.018*
Plaquettes 10^{12} Cellules/L	252.1±72.4	279.7±78.1	-2.60	0.010*

Le tableau ci-dessus présente :

- ✚ Une différence significative entre le nombre des GR, GB et PLT entre les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.
- ✚ Une différence significative entre les taux d'Hémoglobine chez les deux groupes.

4.2. Etude de la relation entre FNS et la glycémie.

❖ Globules Rouge

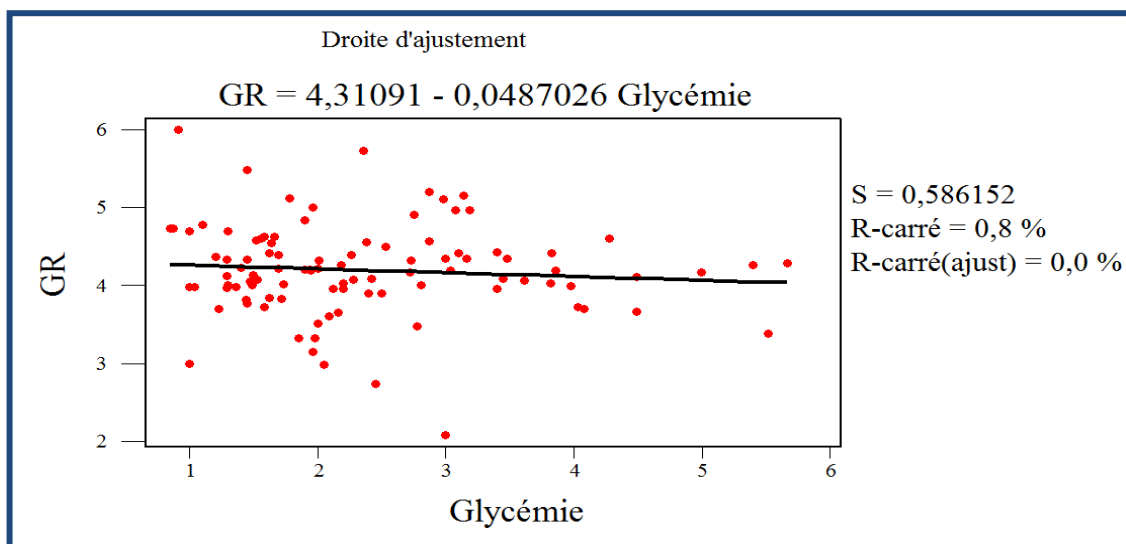


Figure 39 : Droite d'ajustement de la relation entre les Globules rouges et la Glycémie.

La droite ci-dessus ne présente pas une relation entre les globules rouges et la glycémie pour les femmes diabétiques ménopausées.

❖ Hémoglobine

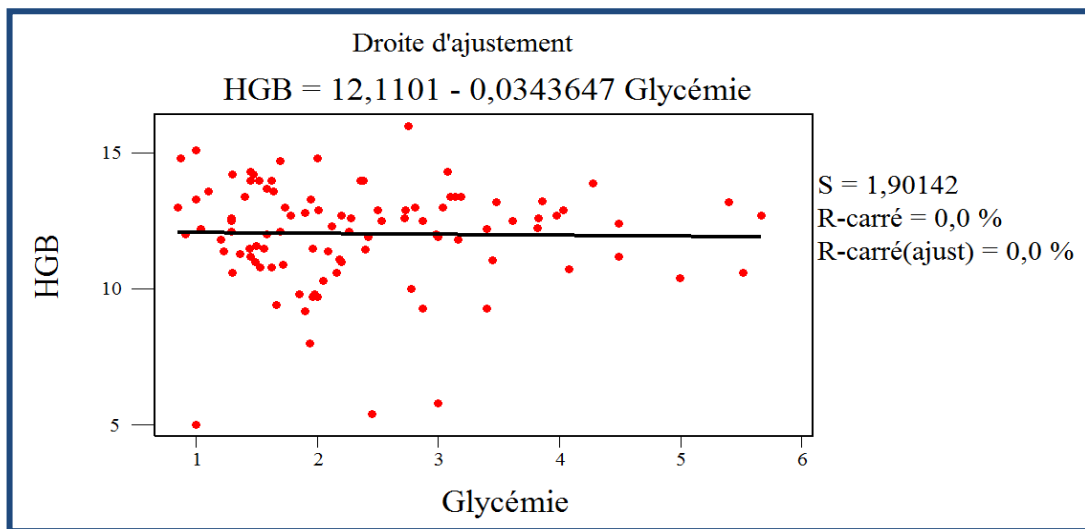


Figure 40 : Droite d'ajustement de la relation entre l' HGB et la Glycémie.

A partir de l'étude de la régression entre HGB et la glycémie chez les femmes diabétiques ménopausées, on constate l'absence de toute relation.

4.3. Etude de la relation entre FNS et l'HbA1c.

✚ **Globules rouges**

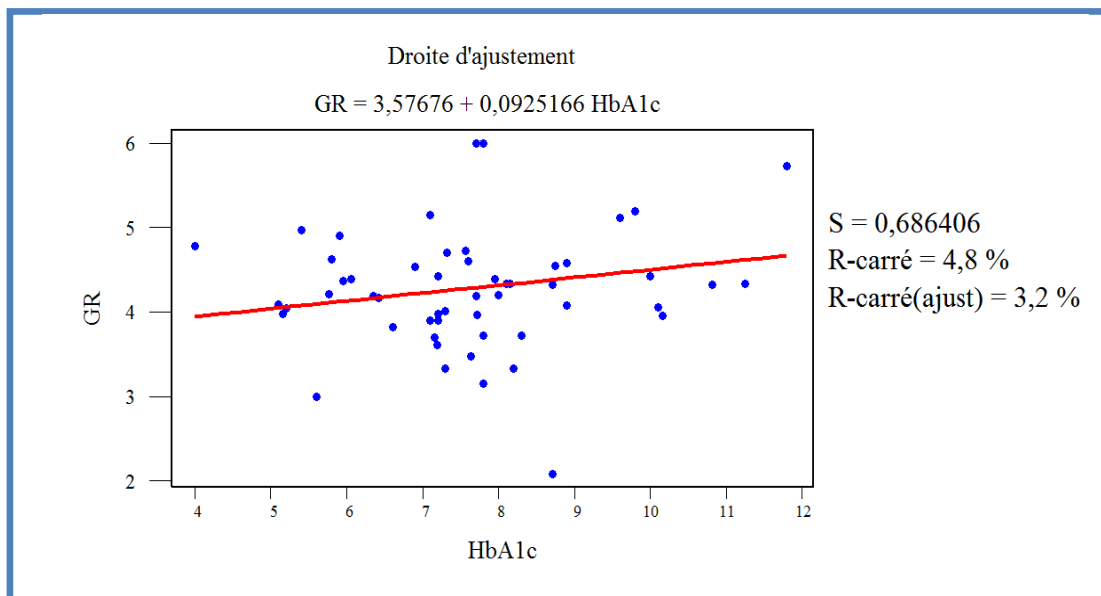


Figure 41 : La relation entre le nombre des Globules rouges et HbA1c.

La droite montre une faible relation positive entre les globules rouges et HbA1c chez 60 femmes diabétiques ménopausées.

Hémoglobine

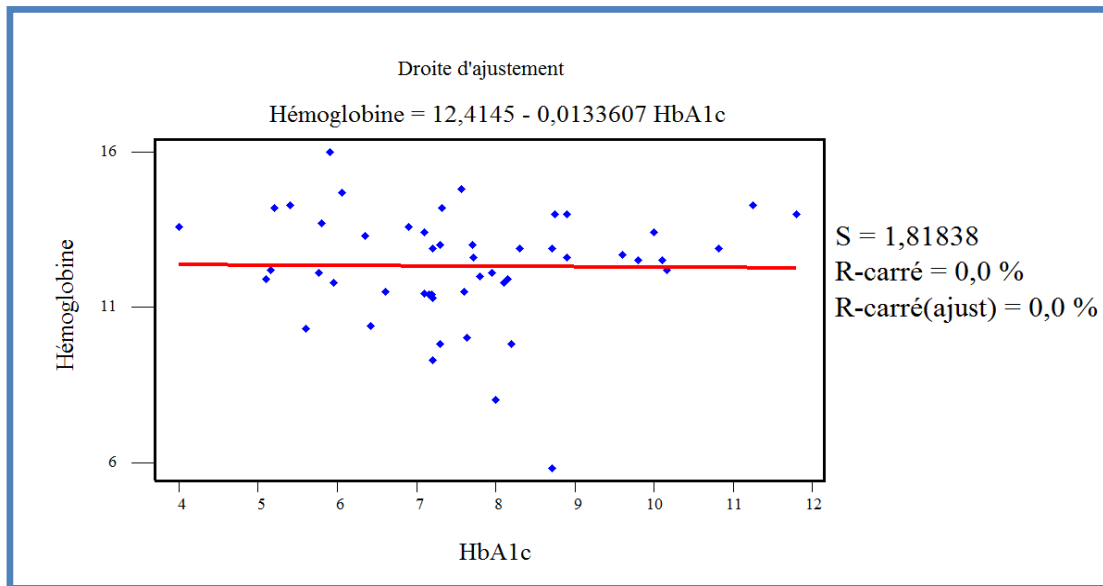


Figure 42 : La relation entre le taux d’Hémoglobine et HbA1c.

A partir du droite ci-dessus, pas de corrélation entre Hémoglobine et HbA1c chez 51 femmes diabétiques ménopausées.

5. Dépistage des complications

La figure ci-dessous représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées selon les complications.

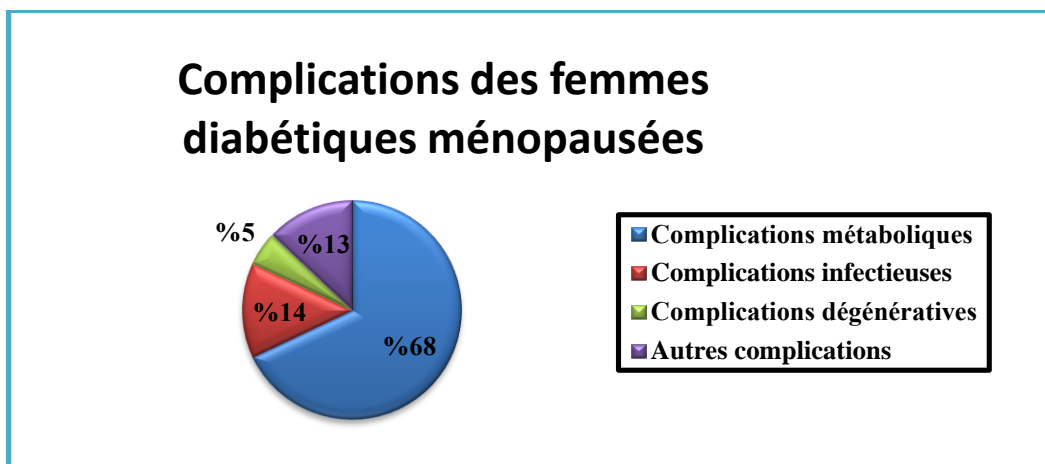


Figure 43 : Répartitions des complications chez les femmes diabétiques ménopausées.

A partir de cette répartition, on observe que, chez les femmes diabétiques ménopausée :

- Les complications métaboliques, spécifiquement l’acédo-cétose représentent 68%.

✚ Les complications infectieuses viennent en deuxième ordre avec un pourcentage de 14%.

✚ Les complications dégénératives présentent presque le même pourcentage avec les complications infectieuses 13%.

✚ Les autres complications (HTA) se trouvent en dernier ordre avec pourcentage de 5%.

5.1. Les complications du diabète et l'équilibre glycémique

Le tableau ci-dessous présente l'effet de différentes complications sur l'équilibre glycémique.

Tableau 30 : La relation entre les différentes complications du diabète et l'équilibre glycémique.

Relation	P
Complications métaboliques VS Equilibre Glycémique	0.000*
Complications infectieuses VS Equilibre Glycémique	0.000*
Complications dégénératives VS Equilibre Glycémique	0.000*
Autres Complications VS Equilibre Glycémique	0.003*

A partir du tableau ci-dessus on constate que :

✚ Les complications métaboliques, infectieuses, dégénératives et autres complications (HTA) ont une influence sur l'équilibre glycémique.

6. Traitement

6.1. Régime alimentaire

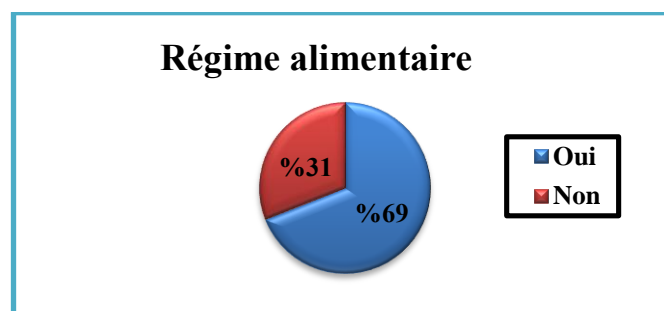


Figure 44 : Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction du régime alimentaire.

La figure ci-dessus montre que la majorité des femmes diabétiques ménopausées utilisent un régime alimentaire (69%).

6.2. Mode de suivie de diabète

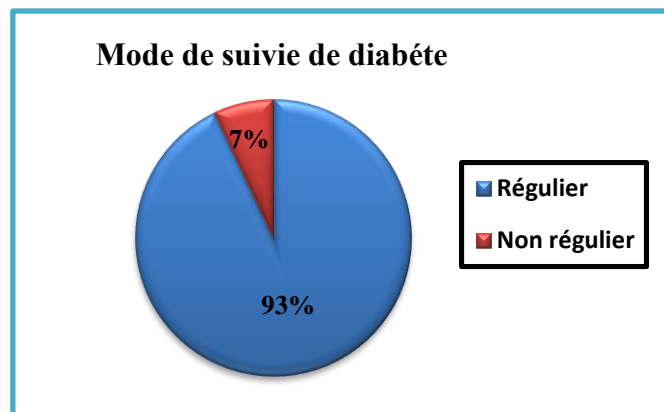


Figure 45 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées en fonction de mode de suivie.

A partir de la figure ci-dessus, presque la totalité des femmes diabétiques ménopausées ont un mode de suivie de diabète régulier (93%).

6.3. Equilibre Glycémique

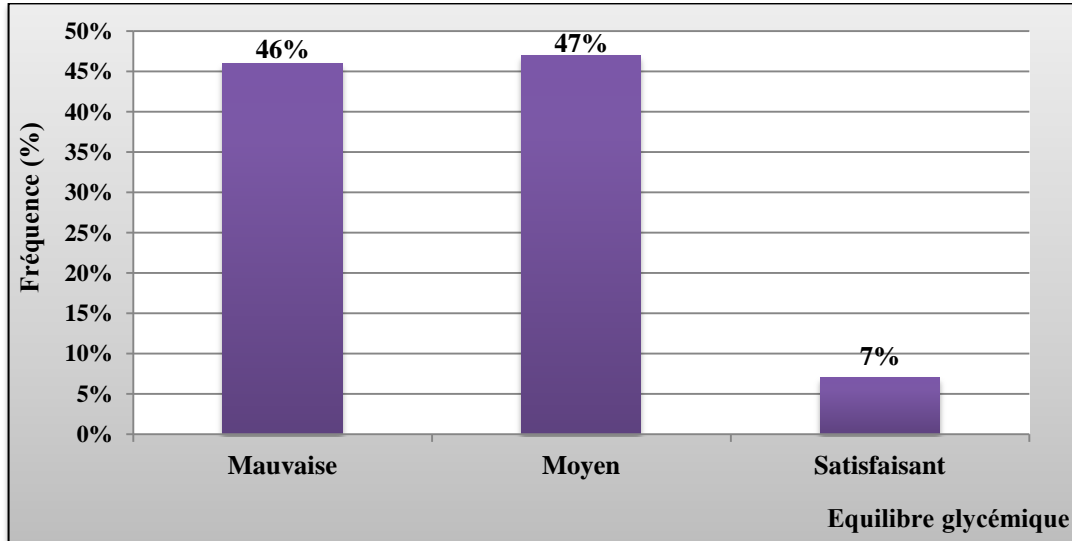


Figure 46 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées en fonction de l'équilibre glycémique.

L'histogramme ci-dessus montre que :

La majorité des femmes diabétiques ménopausées ont un équilibre glycémique mauvais et moyen (46% et 47% par ordre), par contre l'équilibre glycémique satisfaisant est observé chez 7% seulement.

Tableau 31 : La relation entre l'équilibre glycémique et le mode de suivie chez les femmes diabétiques ménopausées.

Paramètres	Equilibre glycémique en fonction du Mode de suivie
G	3.619
P	0.057

A partir du tableau ci-dessus, nous observons que le mode de suivie n'influence pas sur l'équilibre glycémique ($P = 0.057$).

6.4. Traitement

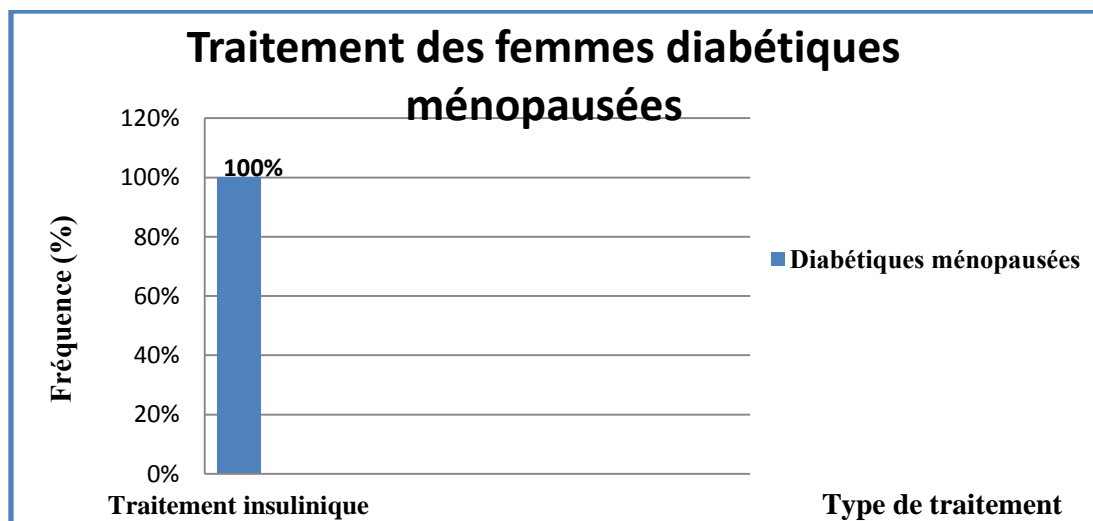


Figure 47 : Répartition des femmes diabétiques ménopausées en fonction de type de traitement

L'histogramme ci-dessus présente que l'insuline est le seul type de traitement utilisé par les femmes ménopausées diabétiques type 1 avec pourcentage de 100%.

7. Répartition des femmes diabétiques ménopausées en fonction des différentes lésions.

7.1. Trouble de vision

Tableau 32 : Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de trouble de vision.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N = 100	Ménopausées N = 100
N	100	100
Oui	73	52
Non	27	48
Z	9.49	
P	0.000*	

Le tableau ci-dessus présente que les troubles de vision chez les femmes diabétiques ménopausées supérieur aux non diabétiques avec ($P = 0.000^*$).

7.2. Déshydratation de la peau

Tableau 33 : Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de déshydratation.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N = 100	Femmes ménopausées N = 100
Oui	67	43
Non	33	57
Z	-6.26	
P	0.000*	

A partir du tableau, nous remarquons que la présence de déshydratation de la peau chez les femmes diabétiques ménopausées est supérieur par rapport aux témoins avec ($P = 0.000^*$).

7.3. Autres lésions.

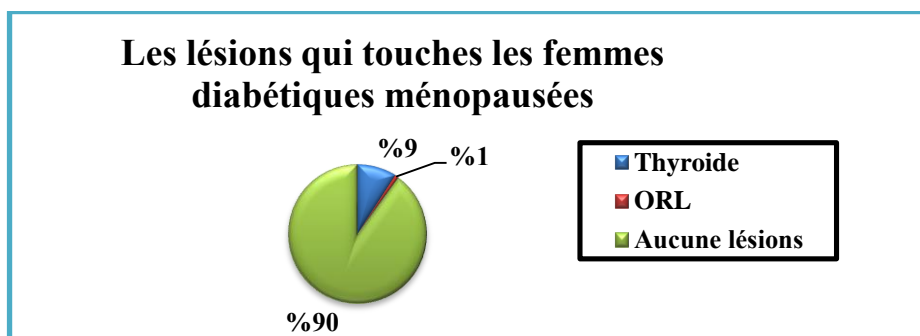


Figure 48 : Les lésions qui touchent les femmes diabétiques ménopausées.

A partir de la présentation graphique, nous observons que :

✚ La majorité femmes diabétiques ménopausées n'ont aucune lésion avec un pourcentage de 90%.

✚ Les lésions thyroïdiennes présente 9%, par contre les lésions ORL presque n'existent pas avec pourcentage de 1%.

8. Evaluation des signes cliniques

8.1. Bouffée de chaleur

Tableau 34 : Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de bouffée de chaleur.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N = 100	Femmes ménopausées N = 100
Oui	56	44
Non	44	56
Z	6.45	
P	0.000*	

Le tableau ci-dessus montre que les bouffées de chaleur chez les femmes diabétiques ménopausées est supérieure que les femmes ménopausées avec ($P = 0.000^*$).

8.2. Nervosité et Irritabilité

Tableau 35 : Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de nervosité.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N = 100	Femmes ménopausées N = 100
Oui	48	45
Non	52	55
Z	-2.88	
P	0.004*	

A partir du tableau, la nervosité chez les diabétiques ménopausées est supérieur par rapport aux témoins avec ($P = 0.004^*$).

8.3. Insomnie

Tableau 36 : Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de l'insomnie.

Groupe	Femmes diabétiques ménopausées N = 100	Femmes ménopausées N = 100
N	100	100
Oui	61	45
Non	39	55
Z	-1.88	
P	0.060	

A partir du tableau ci-dessus, aucune différence significative entre les femmes diabétiques ménopausées et les femmes ménopausées en fonction de l'insomnie avec ($P = 0.060$).



DISCUSSION

1. Age de ménopause

Nos résultats présentent que l'âge de ménopause chez les femmes diabétiques de type 1 ménopausées est plus précoce (46 ans) que chez les femmes ménopausées non diabétiques (48 ans).

Nous avons observés que chez les femmes diabétiques ménopausées le diabète de type 1 survenue avant la ménopause. Par conséquent, après l'installation du diabète, l'ovaire est le premier organe affecté.

Dans notre étude, nous avons trouvé que certaines femmes diabétiques de type 1 sont ménopausées avant l'âge de 40 ans (34 jusqu'à 39 ans), ceci a été indiquée dans l'étude de **Isabelle Eustache en 2001** qui rapporte que chez les femmes diabétiques de type 1, il y a irrégularités dans les cycles, disparaissant avant l'âge de 40.

Les résultats d'une étude de **Philippe Presles en 2005** ont montré que les femmes diabétiques de type 1 sont ménopausées un peu plus précocement.

Selon l'**Association pour la Recherche sur le Diabète en 2008** dans le cas du diabète de type 1, des hypoglycémies plus fréquentes seront le premier signe d'une baisse des niveaux hormonaux.

Aussi **SALIM DJELOUAT en 2017** a trouvé que chez les femmes ayant un diabète de type 1, il y a une précocité dans l'apparition de la péri-ménopause et de la ménopause, par rapport aux femmes non diabétiques.

2. Antécédents familiaux

La répartition des antécédents familiaux de diabète était différente selon le degré et le lien de parenté. Lorsque l'un des deux parents est atteint du diabète de type 1, le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 8% ; on a constaté que, si le père est diabétique, le risque d'avoir un enfant diabétique augmente par rapport à une mère diabétique (5% et 3 %).

Le pourcentage est presque le même, si le fils ou la fille sont diabétiques (3% et 4%). Le pourcentage est inférieur, si le frère est diabétique par rapport à une sœur diabétique (6% et 9%). La probabilité de transmission de la maladie est supérieur si la tante paternelle par rapport à une tante maternelle (3% et 1%).

La probabilité de transmission de la maladie est la même si l'oncle paternel ou maternel sont diabétique (2%).

Le pourcentage des femmes diabétiques sans antécédent familial de DT1 est 62%.

A. Grimaldi en 2000 ; Allan Langois en 2008 ont trouvés que le risque pour une mère diabétique insulino-dépendant d'avoir un enfant diabétique est environ 2 % alors que le risque est

de 4 à 5 % lorsque c'est le père qui est diabétique insulino-dépendent, alors que le risque chez un frère ou une sœur diabétique insulino-dépendent est 5 %.

Florence SILVESTRE DA CONCEICAO en 2010 mentionne que, si le père atteint le diabète de type 1 le risque pour avoir un enfant diabétique est 6% et 2% pour une mère diabétique de type 1. Alors que si les deux parents sont diabétiques de type 1 leur risque est 30%, le risque est le même pour les frères et sœurs avec 5%.

CEEDMM (2010-2011) indique que la prédisposition génétique est toujours présente, même si dans 85 % des cas il n'existe pas d'antécédents familiaux de diabète de type 1.

3. IMC

Notre étude sur l'étude de l'IMC montre que les femmes diabétiques ménopausées et les femmes témoins sont classées dans la zone de surpoids (aucune différence avec $p = 0.136$).

Giuseppe MC Rosano en 2006 indique que la ménopause est associée à des changements importants dans le poids et dans la distribution de la graisse corporelle. Les femmes post-ménopausées ont tendance à prendre du poids à partir de la première année de la ménopause.

L'augmentation et la variation de la distribution des graisses corporelles après la ménopause sont strictement liées à l'état de l'hormone ovarienne.

Selon **S. R. Davis¹ et al en 2012** la modification de l'environnement hormonal à la ménopause est associée à une augmentation de la graisse totale et de la graisse abdominale.

Sean Wharton MD et al en 2013 ont montré que l'insuline entraîne la prise de poids la plus substantielle.

Jean -Pierre en 2014 mentionne que la prise de poids amène une augmentation des graisses en particulier au niveau de l'abdomen, qui entraîne un accroissement du taux de sucre dans le sang.

4. HTA

L'HTA a été définie comme une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg ou une PAD supérieure ou égale à 90 mmHg, selon **A. Bachir Cherif et al en 2016**. Nos résultats sur la tension artérielle montrent une différence significative entre les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées témoins (PAS, $P = 0.030$ et PAD, $P = 0.048$).

Ces résultats sont confirmés par **A.L. Dessapt, P. Gourdy en 2012** qui trouve que l'incidence de l'HTA croît rapidement après la ménopause.

Et aussi par **Michel Beaufile en 2006** qui indique que l'élévation de la pression pulsée, caractéristique de l'avance de l'âge, est très largement dépendante de la rigidité artérielle. Or, autant la chute des œstrogènes est brusque lors de la ménopause, autant l'augmentation de la pression artérielle se fait progressivement. Ce décalage a conduit certains auteurs à estimer que l'effet de la ménopause serait plus relié à une accélération du vieillissement vasculaire qu'à la perte d'un effet vasodilatateur à court terme des œstrogènes.

Selon **A.H.E.M. Maas en 2009**, l'hypertension est de loin le facteur de risque le plus important qui affecte les femmes dans les premières années de ménopause. Environ 30 à 50% des femmes développent une hypertension (> 140/90 mmHg) avant l'âge de 60 ans et l'apparition de l'hypertension peut causer une variété de symptômes qui sont souvent attribués à la ménopause. L'hypertension légère à modérée peut causer des plaintes tels que douleurs thoraciques non spécifiques, troubles du sommeil, maux de tête, palpitations, bouffées de chaleur, anxiété, dépression, fatigue.

Selon **K Bertal Filali et al en 2009**, toutes les études épidémiologiques ont montré la plus grande prévalence de l'HTA chez le sujet diabétique par rapport au non diabétique de même âge et de même sexe : elle est supérieure à 50 % chez le diabétique de plus de 45 ans.

Selon **Jennifer Ortiz en 2017**, Le diabète et l'hypertension sont deux maladies chroniques intrinsèquement liées.

5. Glycémie

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang). A partir de nos résultats, on observe une hyperglycémie chez la majorité des femmes diabétiques ménopausées ; ces résultats sont concordés avec **Jamal BELKHADIR et al en 2011** au moment du diagnostic de diabète de type 1, la glycémie est souvent déjà très élevée.

Par contre, selon **Jean -Pierre en 2014** une fois la ménopause établie, le diabète se rééquilibre en raison de la fin de variation hormonales (plus d'hyperglycémie lors de la péri-ménopause) **SALIM DJELOUAT en 2017** noté que l'insulinothérapie entraîne beaucoup plus des hyperglycémies, que des hypoglycémies chez les diabétiques de type 1 ménopausées.

6. HbA1c

L'hémoglobine glyquée, abrégée HbA1c, est un indicateur de la glycémie moyenne des 3 derniers mois. Lorsque le glucose entre en contact avec l'hémoglobine (globules rouges), une réaction chimique se produit. Elle laisse une trace sur l'hémoglobine que l'on peut mesurer tous les 2-3 mois (**CEMJA en 2015**).

Selon **Alexis Guerin en 2014** La valeur d'hémoglobine glyquée est généralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétique.

Nos résultats montrent que le taux d'hémoglobine glyquée chez nos sujets d'étude est supérieur à la valeur normale et montrent aussi une faible corrélation positive entre le taux moyen de glycémie et le pourcentage d'HbA1c. Le **CEEDMM en 2011** indique que L'hémoglobine glyquée reflète l'équilibre des 2 à 3 mois précédents (7 % correspondant à une glycémie moyenne de 1,5 g/L ; 9 % correspondant à une glycémie moyenne de 2,1 g/L). Elle est le meilleur indicateur du risque de complications.

7. Créatinine

Dans notre étude nous observons que la créatinine chez les femmes diabétiques ménopausées est supérieure à celle des femmes ménopausée témoins avec (P = 0.039). Le **NATIONAL KIDNEY FOUNDATION en 2006** indique que la fonction rénale est vérifiée par l'estimation du débit de filtration glomérulaire d'après les résultats du dosage de créatinine dans le sang.

Les résultats de **Yueh-Hsuan Sheng en 2015** montrent qu'aucune interaction significative n'a été observée entre la fonction rénale et le statut ménopausique.

8. Acétonurie et Glycosurie

L'acétone est un élément produit par le corps lorsque les cellules manquent de glucose pour produire de l'énergie. En cas de manque en insuline, les cellules vont utiliser une autre source d'énergie: les lipides ou «graisses» (**CEMjA- 2015**).

Notre étude présente une corrélation positive significative entre l'acétonurie et glycosurie chez les femmes diabétiques ménopausées.

Selon l'étude de **Jamal BELKHADIR et al en 2011**, La recherche de corps cétoniques dans les urines est conseillée dès que la glycémie capillaire est $\geq 2,5\text{g/l}$. La présence de corps cétoniques et d'une glycosurie abondante témoigne une cétose ou cétoacidose.

9. Cholestérol

Le taux de cholestérol est significativement différent entre les deux groupes de notre étude (P = 0.019), avec une valeur moyenne chez les femmes diabétiques ménopausées supérieure que les témoins.

Ces résultats sont confirmés par **Vijayalakshmi Chandrasekhar en 2016** qui trouve que les femmes diabétiques type 1 post-ménopausées ont une augmentation de dyslipidémie comparable avec les femmes non diabétique.

Marília Izar Helfenstein Fonseca en 2017 indique que les femmes ménopausées ont tendance à détériorer le profil lipidique qui devient plus athérogène que leur homologue préménopausique. Après la ménopause, le cholestérol total augmentent habituellement.

Selon les résultats de **SALIM DJELOUAT en 2017** le diabète (type 1 et 2) couplés à la ménopause, va être responsable d'une augmentation de taux des cholestérols.

10. Triglycéride

Nos résultats présentent une différence significative entre les deux groupes de femmes en fonction de taux de TG, avec ($P= 0.025$).

A.-L. Dessapt, P. Gourdy en 2012 trouve que la ménopause se traduit par une ascension des taux de TG.

Selon **SALIM DJELOUAT en 2017**, le diabète (type 1 et 2) couplés à la ménopause, va être responsable d'une augmentation de taux de TG, et aussi selon l'étude de **Marília Izar Helfenstein Fonseca en 2017**, après la ménopause, le cholestérol total et LDL-c augmentent habituellement, et ces changements s'accompagnent d'une augmentation des TG.

11. HDL

Nous avons observés que chez les femmes diabétiques ménopausées la valeur moyenne de HDL est significativement inférieur à celle des témoins, avec ($P = 0.003$), ces résultats sont concordés par **A.L. Dessapt ;P. Gourdy en 2012**, qui mentionnent que la ménopause se traduit par une baisse du cholestérol HDL et aussi par **Marília Izar Helfenstein Fonseca en 2017** après la ménopause, le cholestérol total et LDL-c augmentent habituellement, et ces changements s'accompagnent d'une diminution du HDL-c.

12. FNS

Dans la présente étude, on a trouvé une différence significative entre le nombre des globules rouges, globules blancs, plaquettes et les taux d'hémoglobine entre les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.

En plus, on n'a pas trouvé de relation entre la glycémie et ces différents paramètres sanguins, **Hua Jiang et al en 2014** suggèrent une association entre le nombre de globules blancs, un marqueur non spécifique de l'inflammation et le risque de diabète.

Selon **Anjali N. Shete et Garkal, Deshmukh en 2014** un niveau diminué de l'œstrogène dans la ménopause est associé à une augmentation du taux d'Hémoglobine. Il est également suggéré que cette hormone a un effet supprimeur possible sur l'induction de l'érythropoïétine.

Cependant, notre étude n'a montré aucun changement de ce type. Il y avait une diminution du nombre de globules rouges et hémoglobine chez les femmes ménopausées. Le chercheur a dit aussi que certaines études ont montré une augmentation des paramètres hématologiques chez les femmes diabétiques ménopausées par rapport aux témoins. L'augmentation de la numération plaquettaire dans le groupe ménopausique semble être une altération significative pour la ménopause.

Tariq M. Roshan et al en 2005 trouvent que des marqueurs d'activation plaquettaire accrus ont été observés chez les femmes ménopausées, il y avait une différence significative dans les niveaux sériques d'œstradiol des deux groupes, et cela pourrait avoir entraîné une activation plaquettaire dans le groupe post-ménopausique.

Selon **M. Koga et al en 2007**, les comptes de GR chez les 180 femmes pré-ménopausées étaient positivement associés à l'HbA1c, indépendamment des taux de glucose alors que l'hémoglobine présente une association négative. En revanche, aucune association significative d'aucun indice avec HbA1c n'a été détectée chez les 243 femmes post-ménopausées.

13. Complications et pathologies associés au diabète

Nos résultats sur les complications chez les femmes diabétiques ménopausées montrent que les complications métaboliques, spécifiquement l'acédo-cétose représentent 68%, les complications infectieuses représentent 14%, 13% pour les complications dégénératives et 5% pour les autres complications (HTA).

Selon **A Grimaldi en 2000** la majorité des neuropathies diabétiques survenant après l'âge de 50 ans et aussi **Janice S. Dorman et al en 2001** indique qu'une explication d'une ménopause précoce chez les femmes diabétiques de type 1 peut être liée à une hyperglycémie prolongée et/ou à d'autres complications à long terme de la maladie.

SARAH L. BERGA en 2003 a montré que la recherche de la variabilité menstruelle peut finalement identifier les femmes à haut risque pour les maladies du vieillissement telles que

l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires, qui sont des complications connues du diabète de type 1.

Selon **Michel Beaufile en 2006** la privation oestrogénique s'accompagne de nombre de corollaires métaboliques. La prévalence du syndrome métabolique augmente rapidement dans cette période.

Allan Langois en 2008 mentionne que les troubles du système nerveux se développent dans les dix premières années du diabète chez 40% à 50% des personnes diabétiques de type 1.

Selon **Sara M. Lenherr et al en 2016** la fréquence des infections urinaires augmente avec un mauvais contrôle de la glycémie chez les femmes atteintes de diabète de type 1. Cette relation est indépendante des autres prédicteurs bien connus des infections urinaires et suggère que les facteurs directement liés au contrôle glycémique peuvent influencer le risque d'infections des voies urinaires inférieures.

The global diabetes community en 2018 note que le diabète augmente le risque d'infections urinaires et vaginales, et ce risque augmente encore pendant et après la ménopause.

Selon **B. Vergès B en 2013** au cours du diabète de type 1 en acidocétose, il est constaté d'importantes anomalies lipidiques quantitatives liées à la carence en insuline.

Selon **Association Canadienne de Diabète en 2014** Avec le temps, l'hyperglycémie peut entraîner certaines complications, comme la cécité, des maladies du coeur, une atteinte rénale, et des nerfs.

Annelien C. de Kat et al en 2016 indiquent que le diabète sucré de type 1 est associé à un risque accru de complications microvasculaires et macrovasculaires.

L'étude de **Vijayalakshmi Chandrasekhar en 2016** montre que les femmes préménopausées diabétiques type 1 ont un risque accru de développement de maladies cardiovasculaires.

Sara M. Lenherr en 2016 trouve une relation significative entre le taux d'HbA1c et la présence d'infection des voies vaginal chez les femmes diabétiques type. Chaque unité d'HbA1c augmente va augmenter l'infection des vois vaginal avec 21%.

Les résultats de **SALIM DJELOUAT en 2017** indiquent que les femmes diabétiques de type 1 ménopausées sont plus à même de souffrir des complications cardiovasculaires qui sont étroitement liées au diabète. La maîtrise de toutes les complications liées au diabète de type 1 ne

peut se faire qu'avec un bon contrôle de la maladie. Particularité de la péri-ménopause et de la ménopause chez la femme ayant un diabète de type 1.

Ikram SEBBANE en 2017 montre que les symptômes, les plus fréquents, chez le sujet âgé diabétique 1 sont représentés par des signes neurologiques peu spécifiques tels que vertiges, désorientation, chute ou troubles du comportement.

Ikram SEBBANE en 2017 a montré aussi que la fréquence et la gravité de la maladie coronaire est plus marquée chez les diabétiques âgés et notamment chez les femmes.

Nous avons trouvés que les complications métaboliques, infectieuses, dégénératives ($p = 0.000$) et autres complications (HTA) ont une influence sur l'équilibre glycémique ($P = 0.03$) ; cela est confirmé par **Jean-Pierre en 2014** qui trouve que le contrôle de la glycémie est perturbé par l'effet cumulatif des symptômes de diabète et ménopause, par des similarités existent entre eux.

14. Déshydratation

La présence de déshydratation de la peau chez les femmes diabétiques ménopausées est supérieur par rapport aux témoins avec ($P = 0.000$), ces résultats sont confirmés par :

C. FRANCÈS en 2014 qui présente que 20 à 30 % des patients diabétiques depuis plus de 10 ans, présentent un épaissement cutané du dos des mains mais également des pieds en comparaison avec des sujets contrôles non diabétiques. La dermopathie est une des manifestations cutanées les plus fréquentes (20-25 %) chez les diabétiques, corrélée à la microangiopathie.

15. Troubles de vision

Dans notre étude nous observons que les troubles de vision chez les femmes diabétiques ménopausées sont supérieur aux non diabétiques avec ($P = 0.000$) ; ce résultat est confirmée par les résultats d'**Allan Langois en 2008** qui dit que le diabète peut conduire à une détérioration progressive de la vision. Il s'agit de la complication la plus fréquente, pratiquement toutes les personnes souffrant du diabète de type 1 développent des troubles oculaires.

La rédaction Médisite en 2016 indique que les complications du diabète de type 1, parfois observable chez les personnes âgées, comprennent en particulier des troubles de la vision.

16. Bouffée de chaleur

A partir de notre étude nous avons trouvés que la présence des bouffées de chaleur chez les femmes diabétiques ménopausées est supérieure que les femmes ménopausées ($P = 0.000$).

Ces résultats sont concordés par **The global diabetes community en 2018** qui trouve que les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes après la ménopause peuvent causer des nuits blanches. Ceci, à son tour, peut avoir un impact négatif sur le contrôle de la glycémie.

Selon **Isabelle Eustache en 2001**, les bouffées de chaleur dites nocturnes sont assez fréquentes en période de péri-ménopause et touchent plus de 60% des femmes diabétiques de type 1 et aussi selon **AGATHE MAYER en 2017**, les bouffées de chaleur seraient un facteur de risque élevé de diabète pour les femmes ménopausées.

Les femmes ménopausées qui rapportent des bouffées de chaleur constantes et des sueurs nocturnes ont un risque accru de développer un diabète par rapport à celles qui ne rapportent pas de symptômes vasomoteurs, selon les résultats de l'étude publiés dans la ménopause. Le risque de diabète a également augmenté avec l'augmentation de la gravité des symptômes vasomotrices : des symptômes sévères ont été associés à un risque accru de diabète de près de 50% (**Brandon May en 2018**).

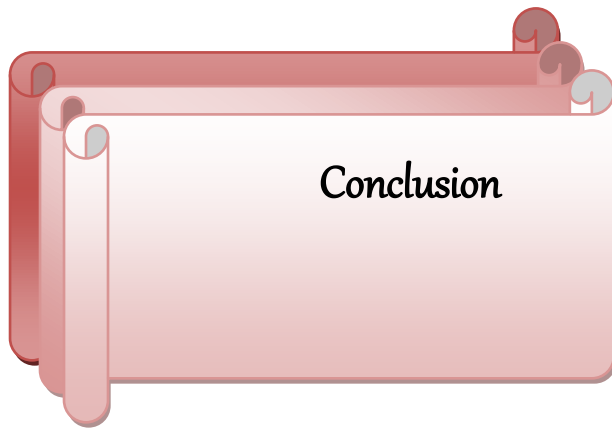
17. Nervosité

La nervosité chez les diabétiques ménopausées est supérieur par rapport aux témoins avec ($P = 0.004$), ce résultat est confirmé par **Jean-Pierre en 2014** qui montre que la dépression augmente par l'existence des similarités entre les symptômes de la ménopause et ceux du diabète (1 et 2).

18. Insomnie

Aucune différence significative entre les femmes diabétiques ménopausées et les femmes ménopausées en fonction de l'insomnie avec ($P = 0.060$).

Selon **Philip S. Eichling et Jyotsna Sahni en 2005**, la perturbation du sommeil pourrait être le résultat de bouffées de chaleur eux-mêmes, une sensibilité accrue aux événements perturbateurs ou une perte de sommeil maintient la qualité de l'œstrogène. Les dérèglementations peuvent alors créer de l'insomnie.



Conclusion

La présente étude a permis de préciser nos connaissances sur une maladie chronique « Diabète de type 1 » en particulier chez les femmes ménopausées avec un certains aspects biochimiques, hématologiques et physiopathologiques.

La comparaison entre des femmes diabétiques ménopausées et un groupe témoin qui inclut des femmes ménopausées non diabétiques a montré l'existence des différences significatives dans les taux des différents paramètres biochimiques, hématologiques et physiopathologiques.

L'évolution de la maladie est marquée de complications métaboliques, infectieuses et dégénératives.

Concernant les signes cliniques de la ménopause (Bouffée de chaleur, Nervosité), ces derniers montrent des différences significatives entre les deux groupes (malades et témoins). Ces résultats sont en similarité avec d'autres études des différents chercheurs dans le monde. Concernant l'insomnie pas de différence significative entre les deux groupe.

Nous pouvons conclure que le diabète de type 1 intervient directement dans le métabolisme des glucides et lipides.

La femme diabétique de type 1 ménopausée, cumule des facteurs de risque qui détériorent le profil lipidique et favorisant un aspect athérogène.

La femme atteinte le diabète de type 1 peut avoir une ménopause plus précoce.

Ce travail joint à d'autres, ouvre les possibilités de poursuivre les recherches dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

A

[01] A. Bachir Cherif, A. Bouamra, A. Taleb, A. Bouraghda, S. Rabia, N. Imouloudene, M. Temmar, M.T. Bouafia, Les caractéristiques de l'hypertension artérielle chez la femme ménopausée dans la région de Blida (Algérie), (Paris), 2016. P 2
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2016.04.015>

[02] Abdelmalek BOUDIAF, Guide de bonne pratique en diabétologie. COMITÉ D'EXPERTS EN DIABÉTOLOGIE, Algérie, 2015. P 25 et 37-38

[03] A. Fortin, V. Boudreau, R. Rabasa. Lhoret, V. Gingras, Diabète de type 1 et surplus de poids : au-delà des glucides, Médecine des maladies Métaboliques., Vol. 11 - N°2, 2017. P 131

[04] AGATHE MAYER, Ménopause : les bouffées de chaleur augmente le risque de diabète.2017.

[05] Agathe V, Quel régime alimentaire adopter quand on est diabétique ?, 2015.

[06] A. Grimaldi, Diabétologie : Questions d'internat, Université Pierre et Marie Curie ,2000. P 9 et 17-18 et 45

[07] A.H.E.M. Maas and H.R. Franke, Women's health in menopause with a focus on hypertension, 2009.

[08] A.L. Dessapt, P. Gourdy, Ménopause et risque cardiovasculaire. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2012. P 21
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2012.09.003>

[09] Alexis Guerin- Dubourg, Thèse de doctorat, Centre Hospitalier Réunion, Etude de modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. (Réunion), 2014. P 23 et 25 et 27-28

[10] Allan Langlois, Thèse de doctorat, Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation: approche génétique ou pharmacologique? (Louis Pasteur Strasbourg I), 2008. P 18-21 et 23-24 et 35-36 et 44

[11] Alloui AS, LE CHOLESTEROL : METABOLISME ET DESTINEES METABOLIQUES. (Laboratoire Central de Biochimie, CHUC DÉCEMBRE), 2016.

[12] Ambroise LEYRAT SAVIN, Thèse de doctorat, Université des Science Pharmaceutique et Biologiques, CONSEIL ET ROLE DU PHARMACIEN DOFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MENOPASE. EVOLUTION DEPUIS 2002(NANTE), 2014. P 7 et 19

BIBLIOGRAPHIE

- [13] Anjali N. Shete, Garkal, Deshmukh , Profile of Hematological Values in Menopausal Women , India, Volume-IV, 2014. P 130
- [14] Annelien C. de Kat, Hendrik Gremmels, Marianne C. Verhaar, Frank J.M. Broekmans, and Felicia Yarde, Early Vascular Damage in Young Women with DM-1 and Its Relation to Anti-Müllerian Hormone: A Cross-Sectional Study, International Journal of Endocrinology, 2016. P 2
- [15] A. Raisonnier, Structures fonctions : Objectifs au cours de Révisions Biochimie PCEM2- Révisions Biochimie métabolique ., Paris – VI, 2002 – 2003, p 40
- [16] A. Raisonnier, Structures Biologiques. Biochimie métabolique et Régulations C1., PARIS, 2002 – 2003, P 50
- [17] A. Raisonnier, Lipides et lipoprotéines : Biochimie Métabolique et Régulations. ,Paris, 2003 – 2004, P 15 et 70 et 88 et 96 et 104-105
- [18] Association pour la Recherche sur le Diabète, LE DIABÈTE AU FÉMININ, Paris, 2008.
- [19] Association Canadienne du Diabète, L'essentiel sur le diabète type 1, 112007 08-399, 2014. P 3-4
- [20] Aurélie Fabre, Thèse de doctorat, REGULATION ET IMPLICATION PHYSIOLOGIQUE DE LA VOIE ECTO-F₁- ATP ase / P2Y₁₃ DANS LE TRANSPORT RETOUR DU CHOLESTEROL (Toulouse), 2010. P 25

B

- [21] BALIGOUT Aurélie, Thèse de doctorat, Université de Médecine, Les femmes ménopausées ont-elles modifié leurs attitudes vis-à-vis des consultations en milieu gynécologique depuis l'étude WHI ? Etude qualitative auprès de 10 femmes ménopausées sur leurs représentations et leur suivi gynécologique depuis l'étude WHI(PARIS 7), 2013. P8
- [22] Benchikh, Biochimie structurale., Faculté de médecine Mostaganem,2014-2015, P 3
- [23] BENSER SOUMAYA, Thèse de doctorat, Université de Médecine, KYSTE DERMOIDE DE L'OVAIRE CHEZ LA FILLE (SOUISSI), 2014. P 1- 2 et 10
- [24] Bernard Sablonnière, Biochimie & biologie moléculaire ., France, 2007, p 324

BIBLIOGRAPHIE

- [25] Bertrand. PERRET, Hormones stéroïdiennes métabolisme, mécanismes d'action, dosages. Faculté de médecine de Toulouse-Purpan - Institut Fédératif de Biologie, CHU Toulouse.
[http // : www.medecine.ups-tlse.fr/desc/fichiers/Steroides structures, métabolisme et mode action.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/desc/fichiers/Steroides_structures_m%C3%A9tabolisme_et_mode_action.pdf)
- [26] Brandon May, Postmenopausal Hot Flashes, Night Sweats May Increase Diabetes Risk, 2018.
- [27] Brat Cornely, Biochimie, 2^{ième} édition ., Paris, 2011 , P 454
- [28] Bruno Vergès, Lipides et diabète de type 1., 2013, Vol. 7 - N°5. P 439

C

- [29] Carole MONTERRAT, Thèse de doctorat, LES SYNAPTOTAGMINES ET LE TRANSPORT VÉSICULAIRE DANS LES CELLULES β PANCRÉATIQUES : UNE ISOFORME POUR CHAQUE ÉTAPE ? (BORDEAUX I), 2004. P 14
- [30] Centre d'endocrinologie et du métabolisme du jeune adulte (CEMjA), Vivre avec le diabète de type 1, 2015. P 39
- [31] C. FRANCÈS, Peau et diabète :a-t-on vraiment avancé ?, Paris, 2014 . P 8-9
- [32] Chloé GONZALES, Thèse de doctorat, Université de Pharmacie, APPORT DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES DE LA MENOPAUSE (LIMOGES), 2014. P 16 et 28
- [33] Coline BÉGUÉ, Thèse de doctorat, Université de Médecine, LA FEMME MENOPAUSEE ET SON MEDECIN DANS L'HISTOIRE; LES TRAITEMENTS PROPOSES (PARIS), 2008. P 6
- [34] C. ZINSOU. DEGRADATION DES LIPIDES. Chapitre 11.P 2 - 3
- [35] C. ZINSOU. Biosynthèse des lipides (Lipogenèse). Chapitre 12. P 1 et 3

D

- [36] Daniel. Richard, Nathalie. Giraud, Fabienne. Pradere, Patrick. Chevalet, Thierry Soubaya. Biologie Licence., Paris, 2010. P 173

BIBLIOGRAPHIE

[37] David Müller, Thèse de doctorat, Conséquences traductionnelles de la perte de 4E-BP1 dans l'adénocarcinome pancréatique (Toulouse 3), 2016. P 18

[38] Dawn B. Marks, Biochimie : PCEM intensif, 2^{ième} édition.,USA,2003, p 202-205-206

E

[39] Elodie Riant, Thèse de doctorat, Effets protecteurs des œstrogènes sur l'insulino-résistance et le diabète type 2(Toulouse), 2009. P 13et 32et 37

[40] Emmanuelle Girard, Thèse de doctorat, Université de la Biologie, Caractérisation de nouveaux régulateurs du transport intracellulaire du cholestérol : mise en évidence du rôle de la dynamine et des GTPases Rab7 et Rab9 (Paris-Sud 11), 2013. P 21 et 23-24

[41] Emmanuel Mas, Thèse de doctorat, Transport entérocytaire des lipides : Rôles de SR-BI et de MTP (Toulouse III), 2010. P 18

F

[42] Fanny. Merette, Thèse de doctorat, Université de Médecine et de Pharmacie, L'auto surveillance du diabète, quel lecteur de glycémie pour quel patient ? (Rouen) ,2015. P 52-59

[43] Florence Silvestre da Conceicao, These de doctorat, Université de Medecine, EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 1 DE L'ENFANT EN LIMOUSIN ENTRE 1995 ET 2009 (Limoges), 2010. P 30

[44] Franc JEU, Diabète sucré. Information médical pour éclairer les décisions des CAUT, Agence mondial antidopage. Version 2, 2012.

[45] F. Yarde, Y.T. vander Schouw, H.W. de Valk, A. Franx, M.J.C. Eijkemans, W. Spiering, F.J.M. Broekmans, Age at menopause in women with type 1 diabetes mellitus: the OVADIA study. Human Reproduction., Vol.30, No.2, 2015. P 441- 446 et 442

G

[46] G. Coutouly., E. Klein., & E. Barbieri. Travaux dirigés de biochimie, 2005, p 28

[47] G. Coutouly, E. Klein, E. Barbieri, M. Kriat , J. Figuerella ,A. Colas, Travaux dirigés de biochimie, 3^{ième} édition.,France, 2004, p56

[48] GEMVI, LA PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE, Fiche d'information aux patientes, 2017. P 1-2

BIBLIOGRAPHIE

[49] Ghizlane EL-MGHARI, Salwa BAKI, Nawel EL-ANSARI, Histoire de l'insuline : entre le biologique et l'artificiel, Vol 4. N2, 2014. P 208-209
DOI : 10.4267/2042/53793

[50] Ghouti Amel, Benair Haouaria, Mémoire de diplôme d'ingénieur D'état en Biologie, Université de Biologie, Evaluation des paramètres lipidiques chez les diabétiques non insulino dépendant(Saida), 2007. P 24

[51] Giuseppe Rosano, Cristiana Vitale and Massimo Fini, Hyper tension in Post-menopausal Women, Rome, DOI:10.17925/EE.2006. P 2

H

[52] Hassina OULD HAMOUDA, Thèse de doctorat, Université de science de la vie et de la santé, Impact de la qualité des protéines et des lipides du régime de renutrition sur la composition en acides gras, la réponse hépatique à l'insuline, la régulation de l'homéostasie énergétique et l'inflammation, chez les rats âgés Wistar souffrant de malnutrition (PARIS-SUD),2015. P 58

[53] HELENE BARILLIER, Thèse de doctorat, Université de pharmacie, LA STERILITE FEMININE (France), 2006-2007. p 14

[54] Hong Quang DO, Thèse de doctorat, Université de la Pharmacie, REGULATION DU CHOLESTEROL HDL : APPROCHE GENETIQUE ET NUTRITIONNELLE. INTERET DE STEROLS D'ORIGINE MARINE(NANTES), 2008. P 12 et 18

[55] <http://www.carenty.com/infos-maladie/diabete-de-type-2/diabete-et-menopause-356>
Diabète et ménopause.

[56] <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module05/55-poly-1-menopause.pdf>

Chapitre III : Ménopause, 2007. p 38

[57] http://www.medecine.ups-tlse.fr/dsem3/module14/diabétologie/Chapitre07_COMPLIC_MAITAB_AIG_DIAB.pdf

VII - COMPLICATIONS METABOLIQUES AIGUES DU DIABÈTE

[58] <https://www.ourbodiesourselves.org/cms/assets/uploads/2007/06/fr-menopause5.pdf>
La femme ménopausée. P 4

[59] https://www.pharmaetudes.com/ressources/cours_internat/section2/12-metabolisme-acides-gras-triglycerides.pdf

12. Métabolisme des acides gras, des triglycérides, du cholestérol, des lipoprotéines.

BIBLIOGRAPHIE

[60] <https://www.fmsb.be/sitess/secure.fmsb.be/files/Article> DIABETE FR.pdf
Diabète : Tout savoir sur le diabète

[61] <http://www.sante.canoe.ca/condition/getcondition/diabete-de-type-1>
Diabète type 1

[62] Hua Jiang, Wen-Hua Yan, Chan-Juan Li, An-Ping Wang, Jing-Tao Dou and Yi-Ming Mu, Elevated White Blood Cell Count Is Associated with Higher Risk of Glucose Metabolism Disorders in Middle-Aged and Elderly Chinese People, International Journal of Environmental Research and Public Health, China, 2014. P 5498

I

[63] Ikram SEBBANE, Thèse de doctorat, Université de Médecine et Pharmacie, Diabète du sujet âgé, MARRAKCH, 2017. P49

[64] Institut National de Santé Publique, Registre du diabète de type 1 de l'enfant de moins de 15 ans au niveau de la wilaya d'Alger, Alger, 2015. P3

[65] Isabelle Eustache, Une nouvelle complication du diabète: La ménopause précoce ? , Paris, 2001.P2

[66] ITEM 233a : DIABETE SUCRE DE TYPE 1 ET 2 DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. 2004. P 8

J

[67] Jacques. BORG, André. REEBER, Biochimie métabolique, Paris, 2004. p77

[68] Janice S. Dorman, Ann R. Steenkiste, Thomas P. Foley, Elsa S. Strotmeyer, James P. Burke, Lewis H. Kuller and C. Kent Kwoh Menopause in Type 1 Diabetic Women Is it Premature?, DIABETES, VOL. 50, 2001. P 1860

[69] Jean DALLONGEVILLE, LE MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES., Institut Pasteur de Lille, 2006, P 56

[70] Jean-Louis Beaudeau, Geneviève Durand, Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives, 2^{ème} édition., France, 2011, p 85-87 et P141-142-143 et 145 et 213

BIBLIOGRAPHIE

[71] Jean-Mathieu BERGER, Thèse de doctorat, Caractérisation des déterminants moléculaires impliqués dans la régulation de l'excrétion trans-intestinale du cholestérol (TICE), 2013. P 15 et 59

[72] Jean -Pierre, DIABETE ET MENOPAUSE : DES LIENS ETROITES, Association Française des Diabétiques, 2014

[73] Jennifer Ortiz, Le diabète et l'hypertension artérielle, sont-ils liés ?France,2017.

[74] Johan Wens, Patricia Sunaert, Frank Nobels, Luc Feyen, Paul Van Crombruggen, Hilde Bastiaens, Paul Van Royen, Recommandations de Bonne Pratique : DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2, Société Scientifique de Médecine Générale, 2007. P 31-32 et 41

K

[75] K Bertal Filali, N. Oulad Sayad, A. Diouri; Prise en charge de l'HTA chez le diabétique, Endocrinologie Diabétologie Nutrition, CHU, Marrakech, Maroc, 2009. P57

[76] KEBIECHE Mohamed, Thèse de doctorat, Université de Science, Activité biochimique des extraits flavonoidiques de la plante *Ranunculus repens L* : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par *l'Epirubicine* (Constantine), 2009. P7 et 11

[77] Kévin LOUIS. Thèse de doctorat, Université des Sciences pour l'environnement, Synthèse et fonctionnalisation d'aldéhydes issus de la coupure d'esters gras insaturés (Poitiers), 2013. P 39

L

[78] Lamia YSMAIL DAHLOUK, Thèse de doctorat 3ème Cycle LMD, Université de Biologie, Effet de la vitamine D3 sur la modulation des balances immunologiques au début de diabète type 1(TLEMCEN), 2017. P 4

[79] Lahouel. FZ, Biochimie métabolique : Biosynthèse des acides gras., Faculté de médecine, MOSTAGANEM .

[80] La Rédaction Médisite,Diabète de type 1: les complications chez les personnes âgées, France, 2016.

[81] La Rédaction Médisite, Traitement du diabète de type 1 par insuline : l'insulinothérapie, France, 2017.

BIBLIOGRAPHIE

[82] Laura MINET, Thèse de doctorat, Université de pharmacie, LES TROUBLES DE LA MÉNOPAUSE : PRISE EN CHARGE ET PLACE DE L'HOMÉOPATHIE(BORDEAUX), 2015. P 5

[83] LAVERDET Betty, Thèse de doctorat, Université de Pharmacie, Physiopathologie du pancréas : Rôle de l'inflammation dans la cancérogenèse du pancréas exocrine (Limoges), 2013. p12

[84] Lehmann. Che, Cours n°6. Lipoprotéines, cholestérol et dyslipidémies, 2012. P 8 et 11

[85] Louis. Monnier, Diabétologie, Elsevier Masson, France, 2010. P 85

[86] L. Perlemuter, Nouveaux cahiers de l'infirmière : Endocrinologie Soins infirmiers, 2008. p 26 et 127 et 137

M

[87] Magali PETER. Thèse de doctorat, université National Polytechnique des Sciences Agronomiques, Profil et métabolisme des acides gras dans les tissus de la perche commune *Perca fluviatilis* L(France), 2008 . p16

[88] Marie Christine Dubé. Thèse de doctorat, Université de Médecine, DIABÈTE DE TYPE 1 ET CONTRÔLE GLYCEMIQUE: AU DELÀ DE L'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE. (QUÉBEC), 2006. p 42-43

[89] Marie LAFITTE. Thèse de doctorat, Université des Sciences de la vie et de la santé, Adénocarcinome canalaire pancréatique : Mécanisme moléculaire et approche thérapeutique (BORDEAUX 2), 2012. P 14 et 16-17

[90] Marília Izar Helfenstein Fonseca, Isis Tande da Silva and Sandra Roberta G. Ferreira, Impact of menopause and diabetes on atherogenic lipid profile: is it worth to analyse lipoprotein subfractions to assess cardiovascular risk in women? Diabetology & Metabolic Syndrome, Brazil, 2017. P 1

[91] Marion HENRI, Thèse de doctorat, Université de, Obésité et insulino-résistance : étude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [125I]-6-d-eoxy-6-iodo-D-glucose(GRENOBLE), 2011. p 49-52

BIBLIOGRAPHIE

[92] M.C. Brindisi¹, L. Duvillard, L. Perségol, B. Vergès: Glycation des HDL et conséquences chez le patient diabétique. Médecine des maladies Métaboliques., Vol. 7 - N°5, 2013. P 434

[93] M. Gourine, K. Bentadj, S. Mostefa- Kara, A. Cherrak, S. Halimi, M. Belhadj: Ménopause, diabète, et risque cardiovasculaire : étude cas-témoins. Épidémiologie, coûts et organisation des soins, Médecine des maladies Métaboliques., Vol. 11 - N°2, 2017. P 196

[94] Michel Guilloton, Bernadette Quintard, Mini manuel de biochimie (Cours + Exos), Paris, 2007. P 98 et 118

[95] M. Koga, S. Morita, H. Saito, M. Mukai, S. Kasayama, Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in pre-menopausal women, Japan. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007>.

N

[96] N. Agrinier, M. Cournot, J. Ferrières. Dyslipidémies de la femme après 50 ans : le rôle de l'âge et de la ménopause. Annales de Cardiologie et d'Angéologie 58. (Science Direct), 2009. P 161–162

[97] Naima IBA. Biochimie structurale : Partie lipides. (UNIVERSITE MOHAMMED V-AGDAL - Laboratoire Biochimie Immunologie). P 1

[98] NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Diabète et maladie rénale chronique. New York. 2006. P 3

P

[99] PAILLASSE Michaël, Thèse de doctorat, Métabolisme du cholestérol et cancer (Toulouse), 2009. p 38 et 48

[100] Pancréas. LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE, Elsevier Masson, Chapitre 7, 2014. P 1 et 7

[101] Patricia Fischer-GHANASSIA, Edouard GHANASSIA, Endocrinologie Nutrition, 6^{ème} édition, Paris, 2012. p146- 212

[102] Pauline PAGET, Thèse de doctorat, Université de Pharmacie, LA PHYTOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES CLIMATIQUES DE LA MENOPAUSE ENQUETE AUPRES DES OFFICINES NANTAISES(NANTE), 2011. p 13 et 62.

BIBLIOGRAPHIE

[103] Pierre Valdiguié, France de la Farge, Marie-Laure Solera, Michel Lagente, Jacques de Graeve, Thierry Levade, Eve Duplantier, Danièle Dominguez, Biochimie clinique, 2^{ième} édition., France, 2000, P 165-166

[104] P. Gourdy, Endocrinopathies de la femme ménopausée. Le dossier Estrogènes et auto-immunité., Toulouse, 2012. P 4

[105] Ph. Collas, Biochimie structurale, UCO Bretagne Nord. p 11

[106] Philippe Presles, Diabète de type 1 et ménopause chez la femme, European Association for study of diabet, 2005. P2

[107] Philip S. Eichling et Jyotsna Sahni. Menopause Related Sleep Disorders. *Journal of Clinical Sleep Medicine, Vol. 1, No. 3, 2005 P 294*

R

[108] Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales. Diabète de type 1., Royaume du Maroc, 2011. P 9

[109] R. EL LATIFI, L. ESSAADOUNI, Thèse de doctorat, Université de Médecine et de Pharmacie, L'association entre le syndrome métabolique et la ménopause chez la femme diabétique de type 2 (Marrakech), 2011. P 1

[110] R Emmelt VAN DER WERF, Thèse de doctorat, Evolution du pouvoir antioxydant des aliments. Recherche de leurs effets modulateurs sur le stress oxydant dans le cas du diabète (Strasbourg), 2013. P 56

[111] René, CACAN, Régulation métabolique : gènes, enzymes, hormones et nutriments., Paris, 2008,P 249 et 251 – 253

[112] Réseau québécois d'action pour la santé des femmes (RQAASF), la physiologie de la ménopause. 2004, fiche 3.2.1. P 1

[113] Rigot sophie, Mémoire de Master en Sciences, Université des Sciences de la Famille et de la Sexualité, MENOPAUSE, DESIR SEXUEL HYPOACTIF ET THERAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE (Louvain), 2016. P 4 et 15

S

[114] SALIM DJELOUAT, Diabète: Diabète Familiale, Diabète gestationnel, Glycémie: HYPOGLYCEMIE, MENOPAUSE: Ovulation, Paris, 2017. P1 et 5

BIBLIOGRAPHIE

[115] SARAH L. BERGA, ELSA S. STROTMEYER, ANN R. STEENKISTE, JANICE S. DORMAN, THOMAS P. FOLEY, JR, Menstrual Cycle Differences Between Women With Type 1 Diabetes and Women Without Diabetes, Utah, DIABETES CARE, VOL26, N° 4, 2003. P 1016

[116] Sara M. Lenherr, J. Quentin Clemens, Barbara H. Braffett, Patricia A. Cleary, Rodney L. Dunn, James M. Hotaling, Alan M. Jacobson, Catherine Kim, William Herman, Jeanette S. Brown, Hunter Wessells, Aruna V. Sarma, GLYCEMIC CONTROL AND URINARY TRACT INFECTIONS IN WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES: RESULTS FROM THE DCCT/EDIC, doi: 10.1016/j.juro.2016.04.071, 2016.

[117] Sean Wharton MD, PharmD, Arya M. Sharma MD, David C.W. Lau MD, Prise en charge du poids en présence de diabète, Association Canadienne de Diabète, 2013. P 455

[118] Sébastien. Couraud, Jean. Ebastien. Hulot, Diabétologie Endocrinologie Nutrition. L'ECN en FICHE., (France) ,2013. P 37

[119] Serge HALIMI, Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) (223b). Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble. 2003. P 2 et 4
<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/>

[120] Serge. Weinman, Pierre Méhul, TOUTE LA BIOCHIMIE., Paris, 2004, p 82 et 89-90 et 189-190

[121] Simon IDELMAN, Jean VERDETTI, Endocrinologie et communications cellulaires, Collection Grenoble Sciences., France, 2000. p 282 et 285 et 422 et 424

[122] S. R. Davis, C. Castelo-Branco, P. Chedraui, M. A. Lumsden, R. E. Nappi, D. Shah and P. Villaseca, Comprendre la prise de poids à la ménopause, Australie, 2012. P 420

T

[123] Tariq M. Roshan, Jamalludin Normah, Asia Rehman and Lin Naing, Effect of Menopause on Platelet Activation Markers Determined by Flow Cytometry, Malaysia, 2005. P 260

[124] The global diabetes community, Menopause and Diabetes, 2018

[125] Thibaut DUPARC, Thèse de doctorat, Université de Pharmacie, Communication inter-organes dans le contrôle du métabolisme glucidique : Mise en évidence de l'implication du monoxyde d'azote et de l'apeline dans l'hypothalamus (Toulouse III) ,2012. p 24

BIBLIOGRAPHIE

[126] Tiphaine Raia-Barjat, Céline Chauleur, Traitements hormonaux de la ménopause et risques carcinologiques : où en est-on ? La Lettre du Pharmacologue., Vol. 30 - n° 3-4, 2016. P 86-87

[127] TOMASZEK Valentine, Jeanne Isabelle, Thèse de doctorat, Université de Médecine, Comment s'informent les femmes sur la ménopause et quelles sont leurs attentes vis à vis de leur médecin traitant sur le sujet ? (PARIS 7), 2016. p 29 -30 et 33

U

[128] Université médicale virtuelle Francophone. Ménopause, collège des enseignements d'endocrinologie, Diabète et maladies Métabolique (CEEDMM) ,2010-2011.

[129] Université Médicale Virtuelle Francophone. Ménopause, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), 2010-2011.

[130] Université Médicale Virtuelle Francophone. Diabète sucré de type 1, Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM), 2010-2011. P 4 et 21

[131] Université Médicale Virtuelle Francophone. Complications dégénératives et métaboliques du diabète, Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM), 2010-2011.

[132] Université Médicale Virtuelle Francophone, Les étape de la vie génitale : de la puberté à la ménopause, Comité éditorial pédologique de l'UVMAF ,2011-2012.

V

[133] Victor Babes, Thèse de doctorat, Université de Médecine et Pharmacie, LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE SUCRÉ(France), 2014-2015. p10

[134] Vijayalakshmi Chandrasekhar, Diabetes and Menopause, Journal of Anesthesia & Critical Care. Vol. 6 Issue 4, India, 2016. P 1-2

Y

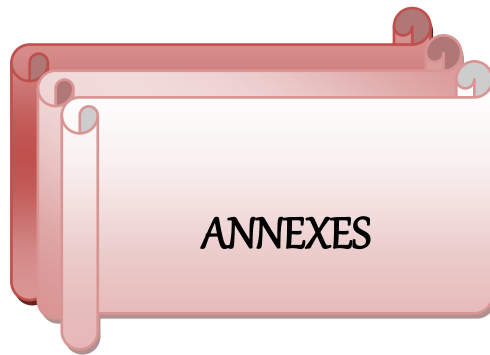
[135] Y. Touitou, Biochimie : structure des glucides et lipides., Pierre et Marie Curie, 2005 – 2006, p 5-6 et 32

BIBLIOGRAPHIE

[136] Yueh-Hsuan Sheng, Jen-Hau Chen, Jeng-Min Chiou, Keh-Sung Tsai, Yue-Yuan Lee, Chwen-Keng Tsao, and Yen-Ching Chen, Association of Renal Function and Menopausal Status with Bone Mineral Density in Middle-aged Women, 2015.

Z

[137] Z. Arbouche Lezoul. Thèse de doctorat, Université de médecine, Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidiques (Alger), 2007. P 11 et 17-18 et 24 et 61 et 64 et 65



Annexe 1

Fiche technique /Questionnaire

A: Informations générales	
1- Nom:	
2- Prénom	
3- Age	
4- Sexe	
5- Domicile	
B : Informations générales 2	
1- Date de découverte	
2- Mode de découverte	
3- Antécédents Familiaux	
4- Durée d'apparition de symptômes avant la découverte :	
5- Age au moment de la ménopause :	
6- Stade de diabète :	
C : L'examen physique	
1- Etat générale :	
- Poids en Kg :	
- Taille en cm :	
- IMC :	
2- Appareil cardiovasculaire :	
- Tension artériel	
- debout	
- couchés	
- Les poules en battement/mn	
3- Lésions :	
4- Examen ORL	
5- Thyroïde (glande)	
6- La peau	
- Déshydratations :	
- Oui <input type="checkbox"/>	
- Non <input type="checkbox"/>	
- Des infections :	
D : Examen de laboratoire	
1- Glycémie	
2- Créatinine	
3- Acétonurie	
4- Glycosurie	
5- HbA1c	
6- Cholestérolémie	
7- Triglycéride	
8- HDL	
9- FNS :	
- GR	- PLT
- GB	- HGB

E : Traitement		
1- Régime		
2- Insulinothérapie		
3- Antidiabétiques oraux		
F : Evolution des signes cliniques		
Bouffée de chaleur	intense	modérée
Irritabilité et nervosisme	intense	modérée
Non <input type="checkbox"/>	Insomnie	<input type="checkbox"/> Oui
G : Evolution		
Durée d'évolution de diabète après ça découverte		
1- Complication :		
- Métabolique :		
- Infectieuse :		
- Dégénérative :		
- Autre :		
2- Décès		
- Oui <input type="checkbox"/>		
- Non <input type="checkbox"/>		
3- Cause de décès :		
4- Equilibre glycémique :		
- Satisfaisant		
- Moyen		
- Mauvaise		
5- Mode de suivi :		
- Régulier <input type="checkbox"/>		
- Non régulier <input type="checkbox"/>		

Annexe 2

Les valeurs de Glycosurie

Barres	Signe	Taux (g/l)
0	-	0
1	+	2.5
2	++	5
3	+++	10
4	++++	≥20

Annexe 3

Les valeurs d'Acétonurie

Barres	Signe	Taux (g/l)
0	-	0
1	+	0.15
2	++	0.4



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : F. A. T. S. CHOUKPA

Régulièrement inscrit(e) en Master au département : Sciences de la Nature et de la Vie

N° de carte d'étudiant : 34016.537/2013

Année universitaire : 2017-2018

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie et Biochimie moléculaire

Intitulé du mémoire : Etude du métabolisme biochimique et lipidique

chez la femme diabétique de type 2 ménopausée

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

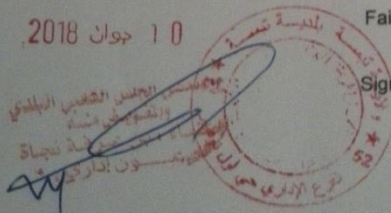
Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

10 جوان 2018

Fait à Tébessa, le : 10-06-2018



Signature de l'étudiant(e)

[Handwritten signature]



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : El Hamza Soufiane

Régulièrement inscrit(e) en **Master** au département : Science de la nature et de la Vie

N° de carte d'étudiant : 34019698/2013

Année universitaire : 2017/2018

Domaine : Science de la nature et de la Vie

Filière : Science Biologique

Spécialité : Biologie Appliquée

Intitulé du mémoire : Métabolisme glucidique et lipidique chez la femme diabétique de type 2 et ménopausée

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le :

Signature de l'étudiant(e) :